ORSAY
Serie A
N° d'ordre :
12-19

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

NIKITAS RAGOUSSIS

Cyclisations acidocatalysees de labdadienes
Syntheses de diterpenes tetracycliques

Soutenue le 20-12-1973 devant la Commission d'Examen :

M.M. M. FETIZON Président

J.M. CONIA

M. GOLFIER Examinateurs

ORSAY
Serie A
N° d'ordre :

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

NIKITAS RAGOUSSIS

Cyclisations acidocatalysees de labdadienes
Syntheses de diterpenes tetracycliques

Soutenue le 20-12-1973 devant la Commission d'Examen :

M.M. M. FETIZON Président

J.M. CONIA

M. GOLFIER Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Stéréochimie de la Faculté des Sciences d'Orsay, sous la direction de Monsieur le Professeur M. FETIZON. Qu'il me soit permis de lui exprimer ici mon respect et ma profonde reconnaissance pour l'accueil qu'il m'a réservé, la confiance qu'il m'a témoignéeet l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Que Messieurs les Professeurs J.M. CONIA et M. GOLFIER, qui ont accepté de juger ce travail, veuillent bien trouver ici l'expression de mes remerciement les plus respectueux.

Que Monsieur le Professeur J.C.GRAMAIN trouve ici mes sincères remerciements pour m'avoir guidé au début de ce travail.

Je remercie bien vivement le Docteur J.RENS , Madame Y.HENRY et Monsieur M.JURION pour l'aide considérable qu'ils m'ont apportéeau cours de la rédaction de cette thèse.

Je remercie également Madame M.T.MONTAUFIER et Mademoiselle J.BATTU pour l'enregistrement des spectres RMN.

Le manuscrit a été dactylographié par Madame C.NICCO que je remercie vivement.

Que tous mes camarades du laboratoire trouvent ici l'expression de mes remerciements pour l'aide et l'amitié qu'ils m'ont témoignées en maintes circonstances.

Que le service des Bourses du Gouvernement Français qui m'a accordé une bourse au début de ce travail veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance.

PREMIERE PARTIE

TENTATIVE DE SYNTHESE DE TRITERPENES PENTACYCLIQUES

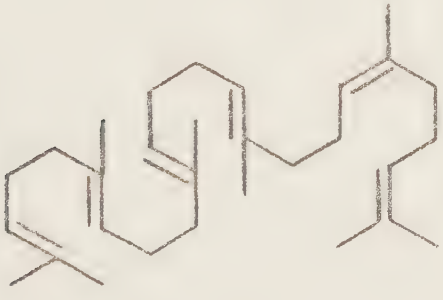
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552724_0001

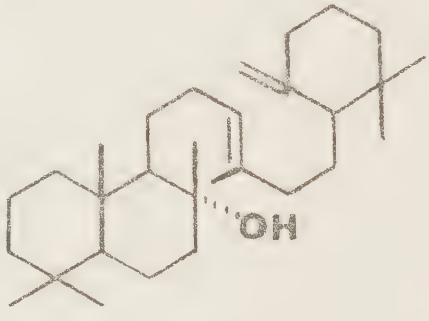
I N T R O D U C T I O N

Les triterpènes forment un groupe de produits naturels dont le squelette contenant une trentaine d'atomes de carbone est divisible en général en unités isoprèniques. C'est par une variété des cyclisations et d'autres modifications que ces composés sont élaborés à partir du squalène I.

Les triterpènes sont très répandus dans le monde végétal à l'état pur ou sous forme d'esters ou glycosides. Exceptionnellement certains ont été isolés dans le monde animal, comme le squalène I, l'ambréine II et quelques composés tétracycliques extraits de la graisse de laine.



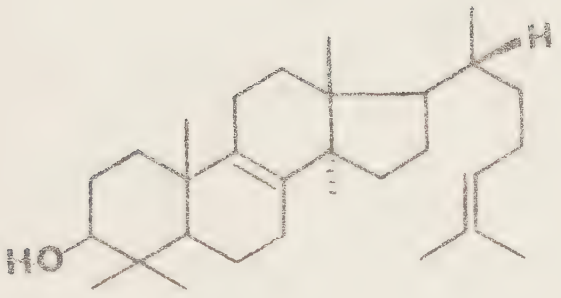
I



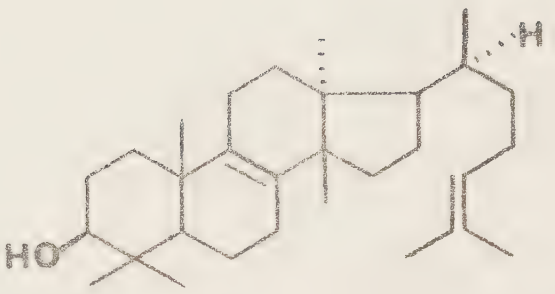
II

Nous pouvons classer les triterpènes en trois familles. La première ne contient que le squalène et l'ambréine. La seconde qui comprend les composés tétracycliques est divisée en deux groupes (1).

Au premier groupe le plus important, appartiennent les composés ayant un squelette cyclopentanophenanthrénique analogue à celui des stéroïdes, diversement substitué, par exemple le lanostérol III euphal IV, etc.. . Ce groupe présente une importance particulière par ses rapports étroits avec les stéroïdes. C'est pour cela que plusieurs auteurs lui donnaient le nom de "méthyl-stéroïdes" (2).

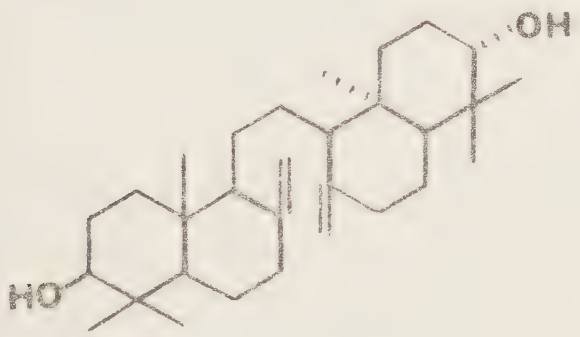


III

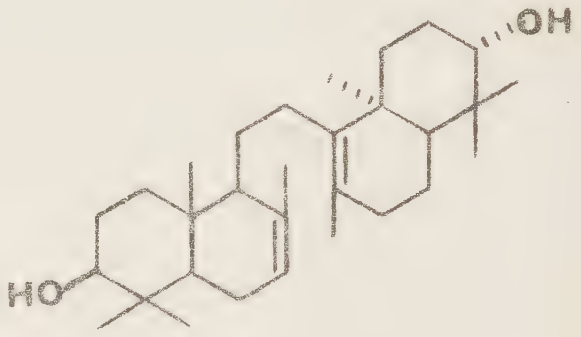


IV

Le deuxième groupe est représenté à l'heure actuelle seulement par les α- et β-onocerines V et VI qui sont étroitement apparentés aux triterpènes pentacycliques.

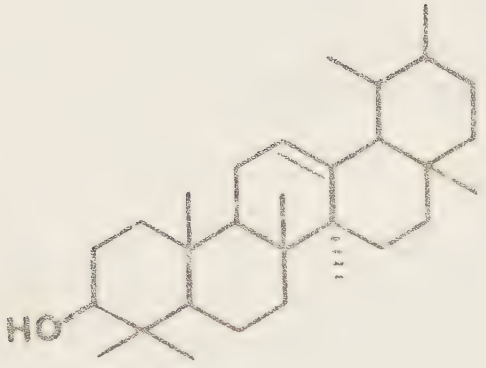


V

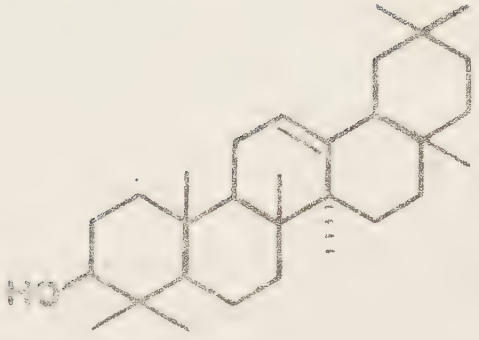


VI

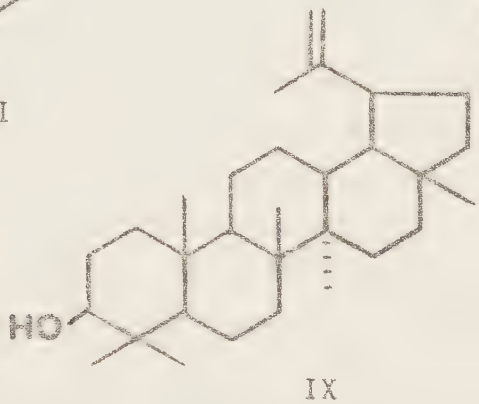
La troisième famille, enfin, de loin la plus répandue dans la nature contient les composés pentacycliques dont les plus représentatifs sont les α- et β-amyrines VII et VIII, le lupéol IX, etc...



VII



VIII



IX

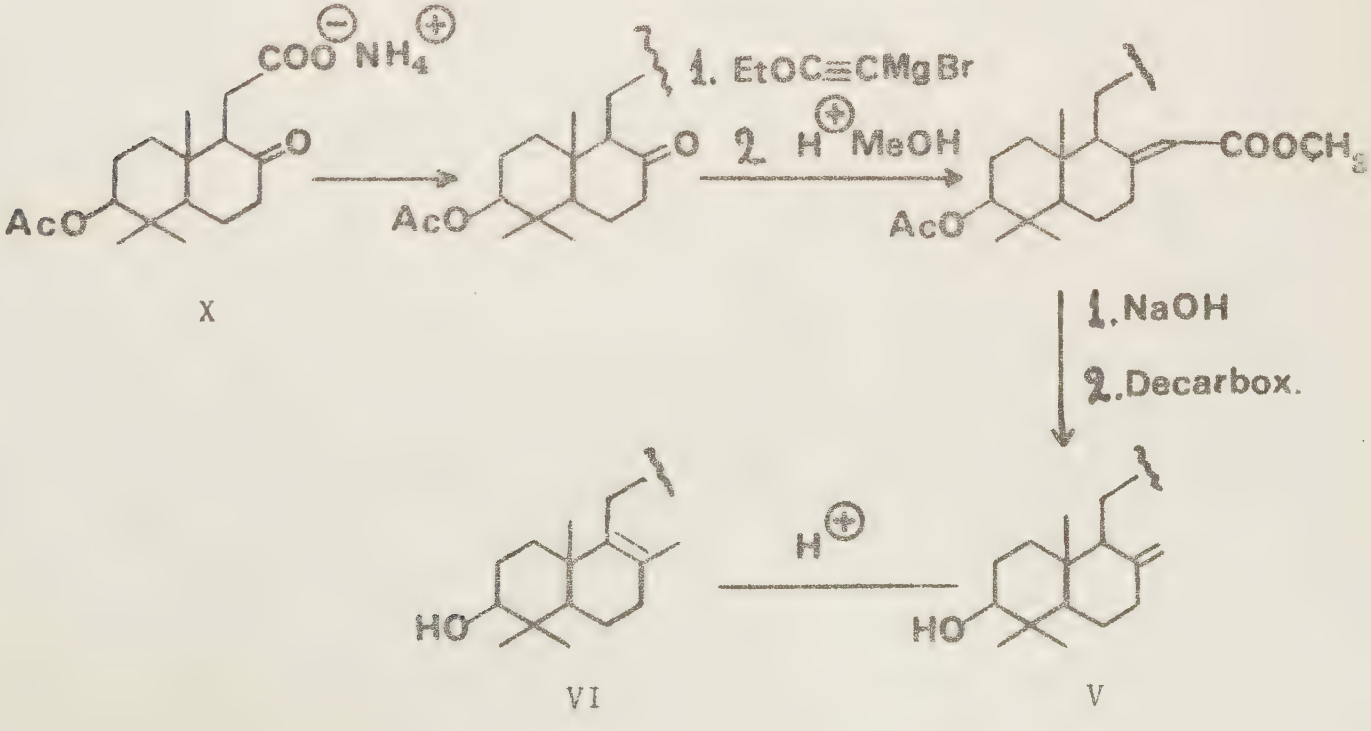
Dans une première partie, nous rappellerons les résultats ayant permis d'édifier le système pentacyclique des composés de cette troisième famille.

ooo O ooo

/ Synthèse de triterpènes pentacycliques /

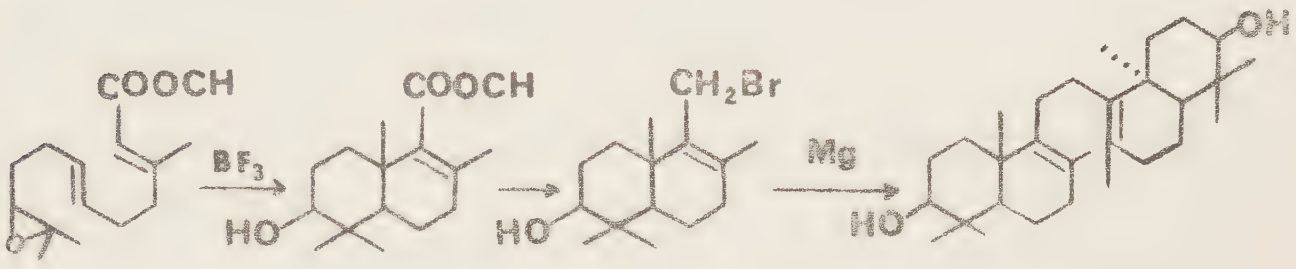
La synthèse totale d'un produit naturel est souvent la dernière étape de l'élucidation de sa structure et la confirmation sans ambiguïté de celle-ci. Dans le cas de triterpènes tetra- et pentacycliques la synthèse totale a été pour longtemps un défi aux chimistes organiciens. L'expérience acquise dans la synthèse des stéroïdes bien que nécessaire, n'était pas suffisante pour des molécules aussi complexes que les triterpènes. Le nombre important de méthyles angulaires, localisés souvent dans des positions très encombrées et la multitude de centres d'asymétrie étaient parmi les difficultés majeures à résoudre.

Les premières synthèses effectuées dans ce domaine ont été publiées entre 1956 et 1960. Il s'agissait de la construction de molécules tétracycliques présentant une symétrie entre les cycles AB et DE par exemple les α- et β-onocerines V et VI. Ainsi le problème était ramené à la synthèse d'un composé bicyclique judicieusement choisi qu'il suffisait de dimériser. La synthèse des α- et β-onocerines effectuée par G. STORK et Coll. (3) en est un exemple. L'étape clef dans ce travail est la dimérisation de l'acide bicyclique X par électrolyse KOLBE.



X VI V

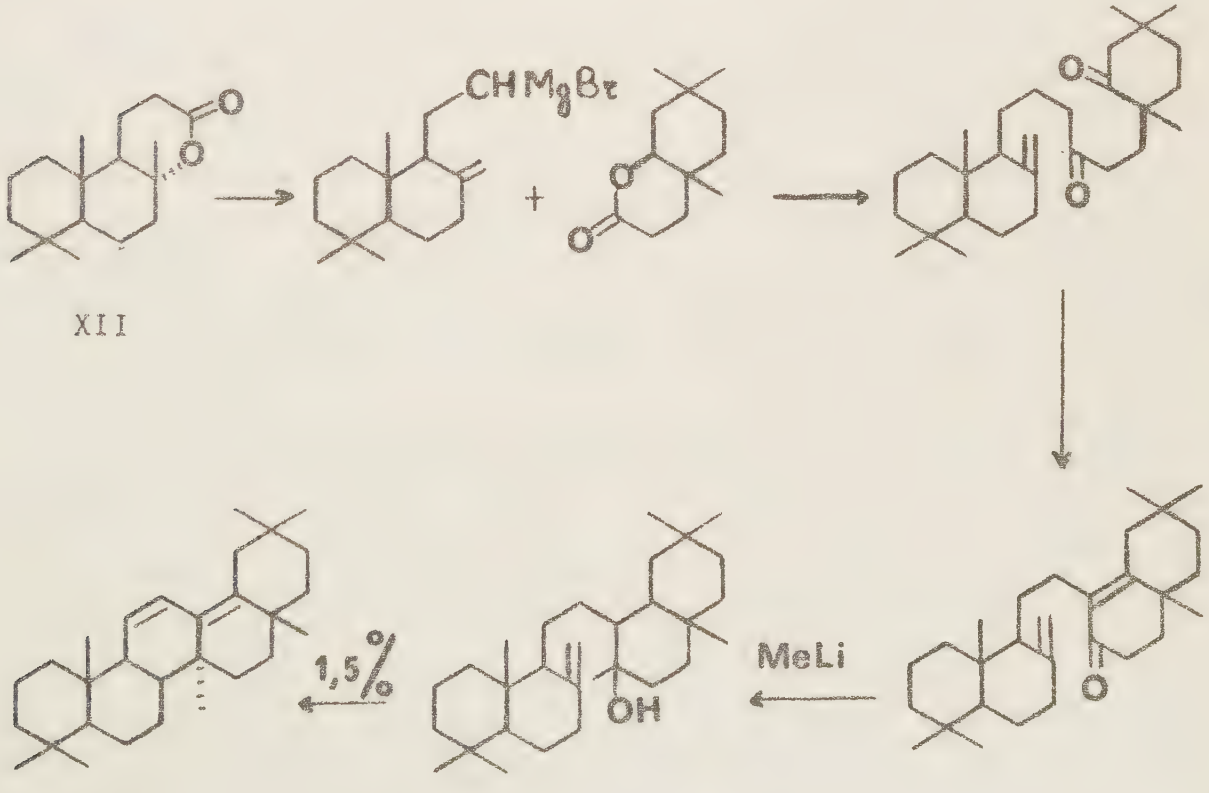
La synthèse de β-onocerine VI effectuée par E.E. Van TAMELEN (4) met à profit le couplage du magnésien de bromure allylique XI.



XI VI

D'autres synthèses de composés tétracycliques basées sur le même principe sont décrites dans les références (5) et (6).

La première synthèse d'un triterpène pentacyclique dont le squelette ne soit pas symétrique a été effectuée par E.J. COREY en 1959 (7). Comme précédemment la construction des cycles ABDE est faite par réaction entre les cycles AB et DE préparés séparément, celle du cycle C résultant ensuite d'une cyclisation. Ainsi la synthèse de l'oléanadiene-11,13 (18)XIII a été faite selon le schéma suivant à partir de l'ambréinolide XII.



XII

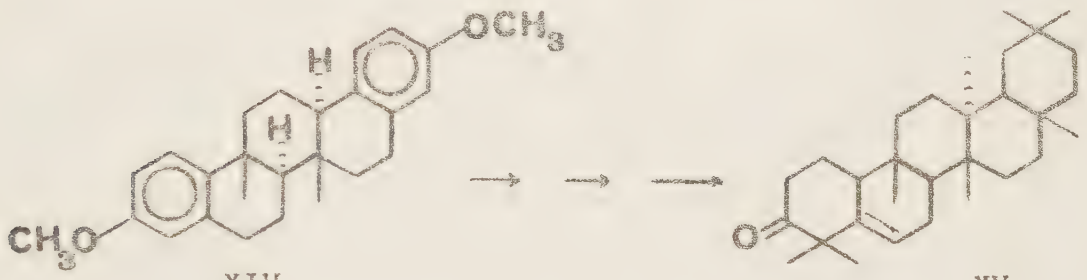
XIII

Les synthèses de l'oléanene-12 (13) et oléanene 13 (18) réalisées par J.A. BARLTROP (8) et par E. CHERA (9) en 1964 sont des variantes de la méthode de E.J. COREY.

Malheureusement le schéma réactionnel AB + DE → ABDE → ABCDE exploité par ces auteurs,bien qu'élégant, conduit à des rendements particulièrement faibles à la dernière étape.

Une autre voie d'accès au squelette de triterpènes pentacycliques a été étudiée par R.IRELAND en 1969 dont l'objectif était la synthèse de l'alnusenone XV (10).

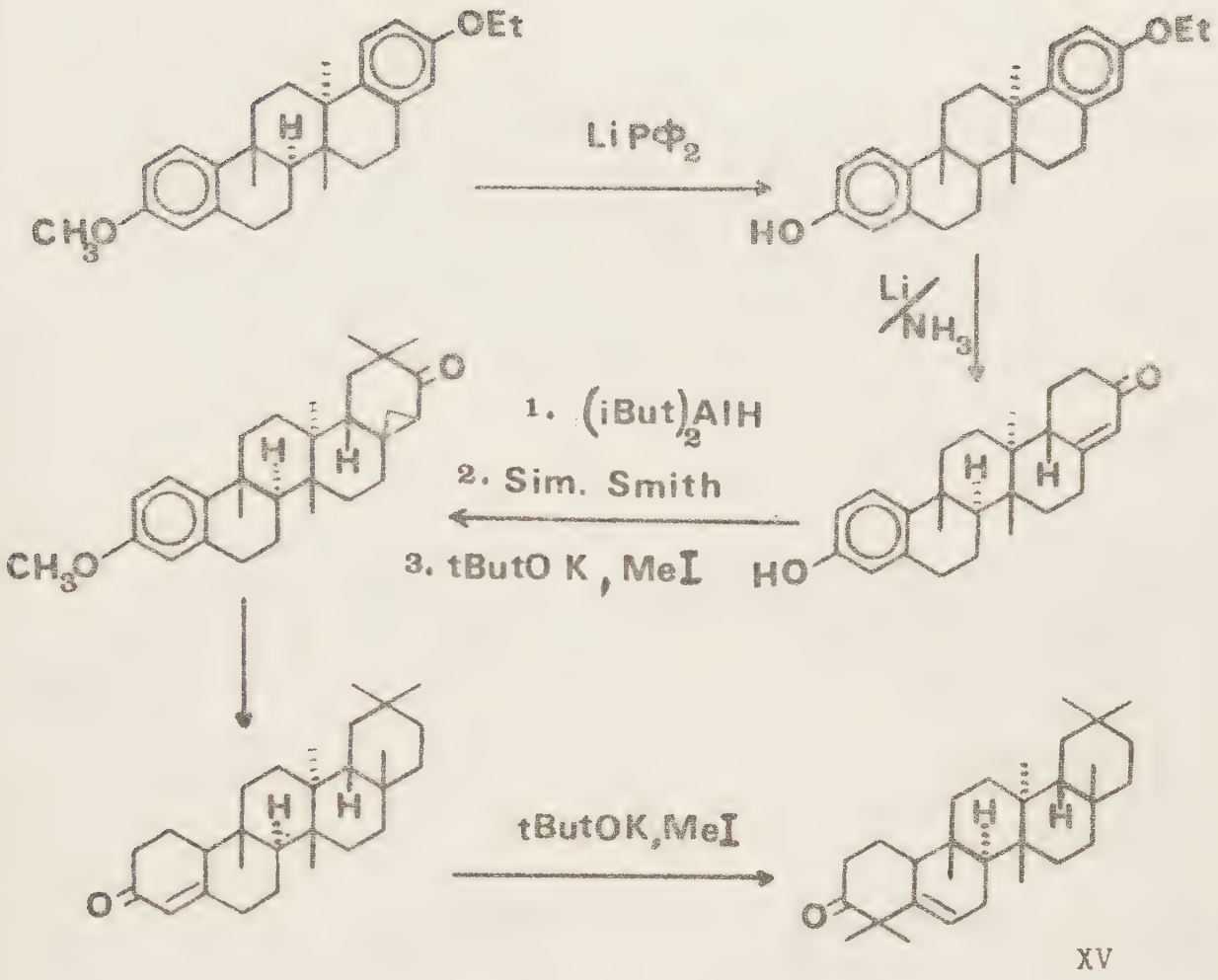
L'idée directrice en était la préparation d'un composé pentacyclique dont les cycles BC et D auraient au départ la stéréochimie désirée mais dont les cycles A et E aromatiques à l'origine seraient successivement modifiés jusqu'à l'obtention de l'alnusenone XV.



XIV XV

C'est ainsi que la préparation de l'octahydropicène XIV a constitué la première étape de la synthèse proposée par ces auteurs . Tous les problèmes de stéréochimie relatifs en particulier à la construction du système diméthyl-13α, 14β (10), ont été étudiés en détail au cours de ce travail.

En 1970, la synthèse de l'alnusenone était terminée selon le schéma suivant (11).



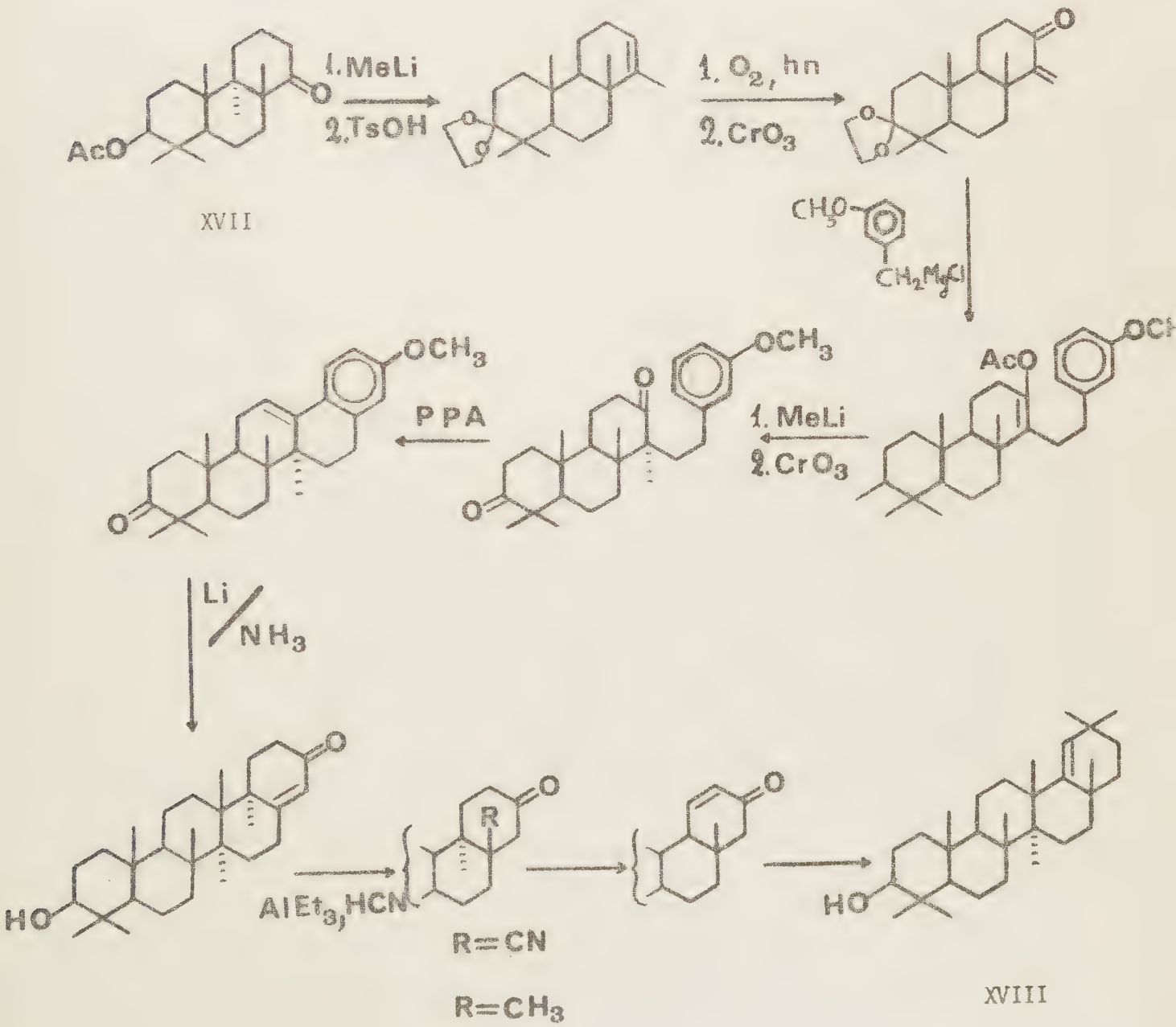
XV

Le traitement en milieu acide de l'alnusenone XV conduisant à la β-amyrone XVI (12), cette série de réactions constitue une voie d'accès au squelette de β-amyrines.

XV XVI

Une équipe de R. IRELAND en collaboration avec une équipe de W.S. JOHNSON ont effectué la synthèse de Germanicol XVIII(13).

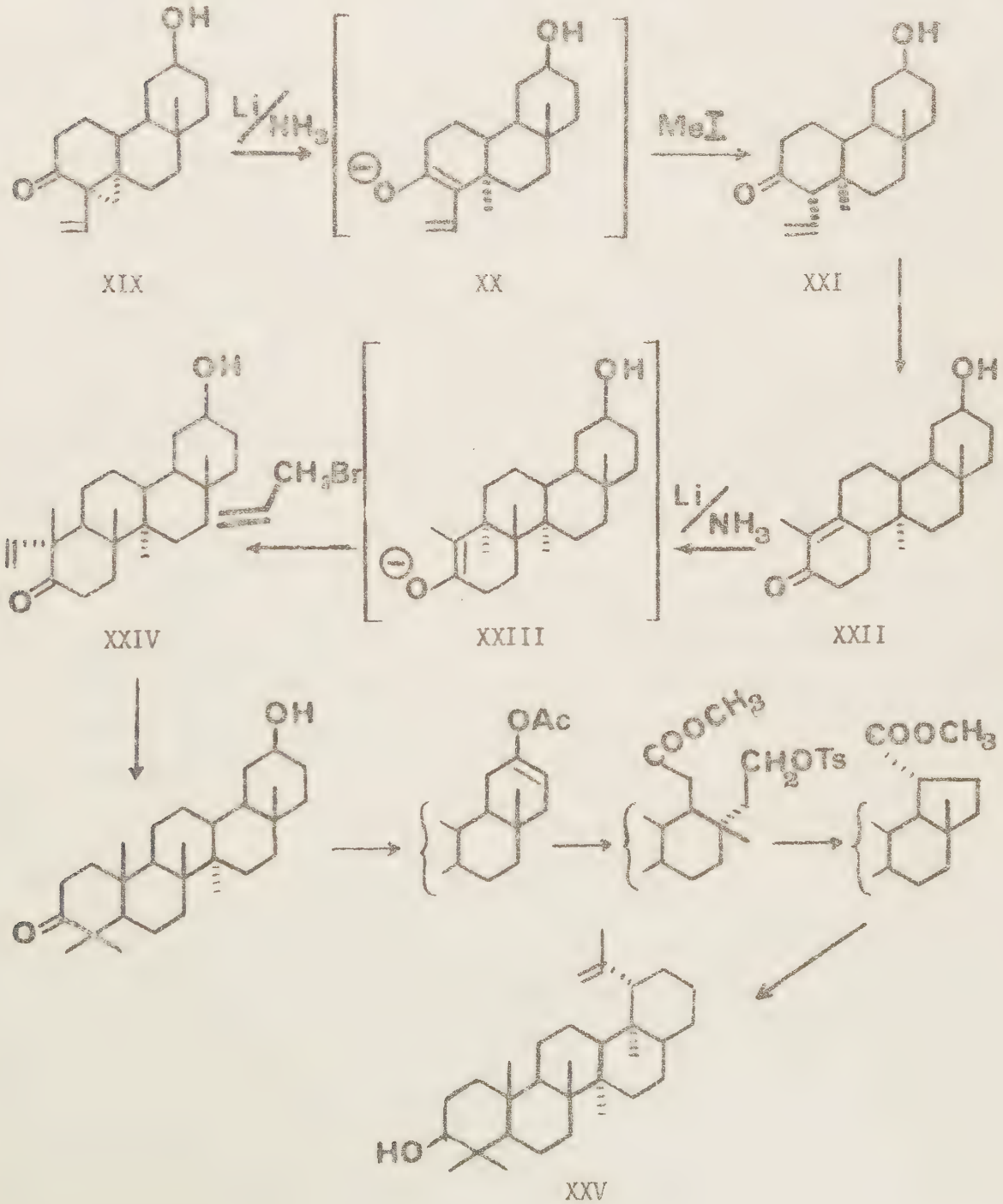
L'intermédiaire tricyclique XVII possèdant la structure commune aux cycles ABC de plusieurs triterpènes pentacycliques, a été synthétisé en premier lieu. Parmi les différentes manières d'additionner les cycles D et E celle indiquée sur le schéma suivant a été choisie :



XVII

XVIII

La synthèse de lupéol XXV a été réalisée par G. STORK en 1971 (14) en appliquant une méthode très élégante d'alkylation. Elle consiste à former régiospécifiquement un énolate et à capter celui-ci par un agent alkylant (15). Ainsi la réduction de la cétone cyclopropanique XIX par le lithium dans l'ammoniac conduit à l'énolate XX qui, traité par l'iodure de méthyle à 0°C, conduit stéréospécifiquement à la cétone méthylée XXI. De la même façon la réduction de la cétone conjuguée XXII par le même réactif donne l'énolate XXIII. Traité par le bromure d'allyle, ce dernier, conduit à la cétone XXIV.



XIX XX XXI

XXIV XXIII XXII

XXV

BUT DE NOTRE TRAVAIL

En résumé la plupart des synthèses de triterpènes pentacycliques dont nous avons cité quelques exemples, n'ont été réalisées que récemment. En 1969, date à laquelle nous avons entrepris nos recherches, la construction de ces molécules complexes se trouvait en fait dans une impasse ; ce qui nous a incité à en explorer une nouvelle voie d'accès.

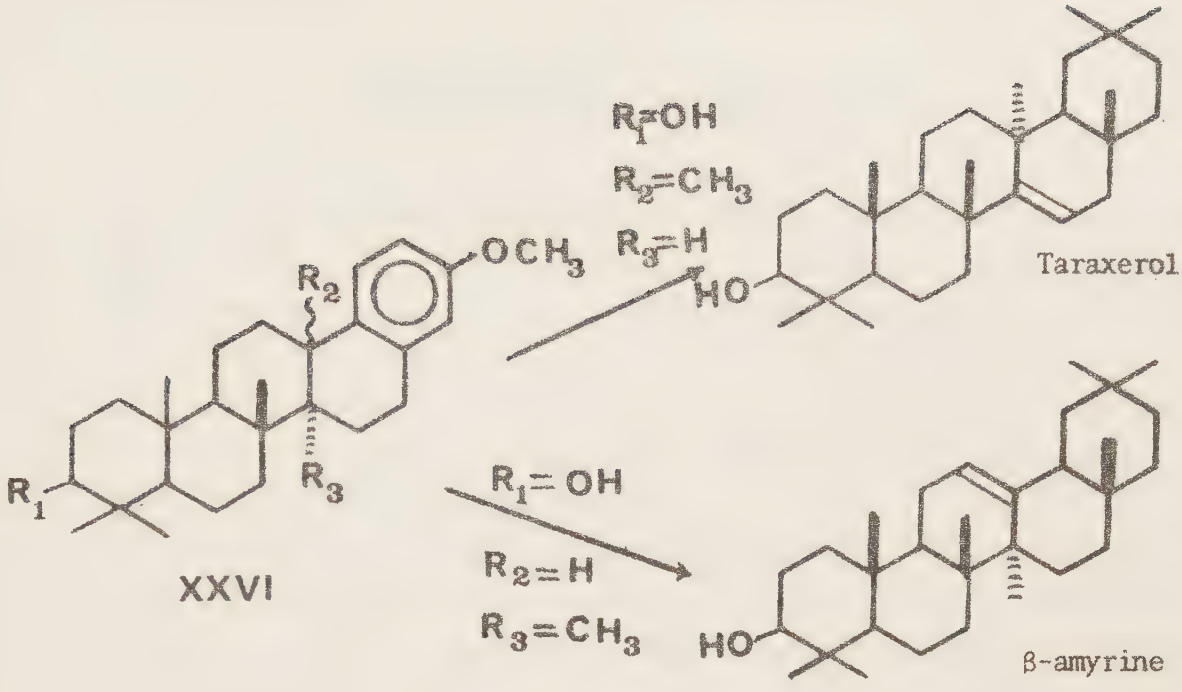
L'idée principale de notre projet était la synthèse d'un intermédiaire pentacyclique du type XXVI dont le cycle E soit aromatique. La transformation de ce noyau benzénique en cyclohexane substitué pouvait nous conduire à différentes familles de triterpènes pentacycliques suivant la nature de substituants R_2 et R_3. Ainsi si R_2 = H et R_3 = Me on accédait au squelette des amyrines. Si R_2 = Me et R_3 = H, à celui du taraxerol.

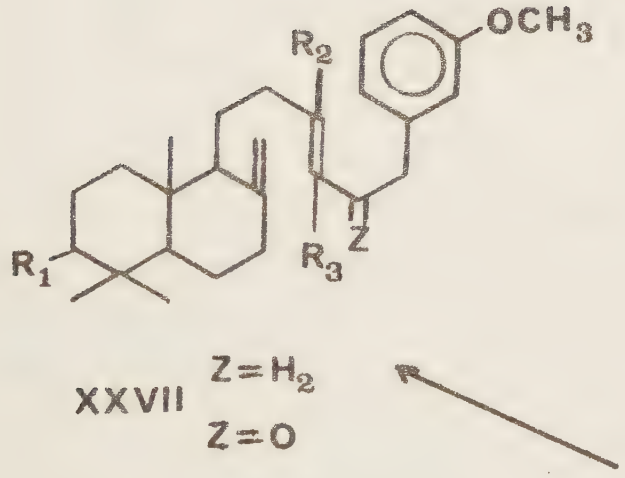
L'étape clef dans la synthèse du composé pentacyclique XXVI serait une double cyclisation d'un substrat tricyclique du type XXVII lui-même pouvant être obtenu a priori par une réaction de Wittig entre XXVIII et XXIX.

Une synthèse totale des composés bicycliques XXIX, possédant une fonction oxygénée en 3, serait possible selon la méthode utilisée lors de la synthèse des onocérines (3, 4).

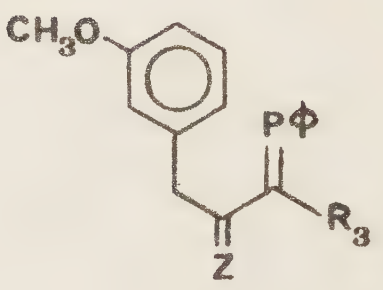
Dans un premier temps nous avons obtenu ces composés, sans la fonction oxygénée en 3, à partir du manool par une série de réactions simples. Ainsi, nous avons pu effectuer la synthèse du substrat XXVII rapidement et nous avons étudié ses possibilités de cyclisation, ce qui constitue le principal de notre travail.

ooo O ooo

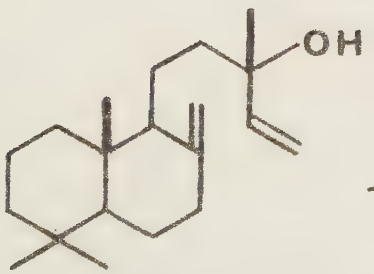




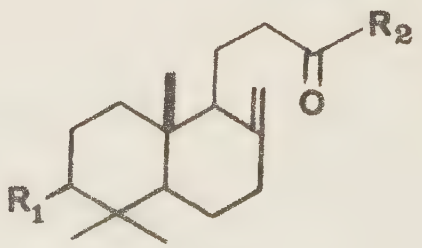
XXVII Z=H2
Z=O



XXVIII
a Z=H2 R3=H
b Z=H2 R3= CH3
c Z=O R3= CH3



manool



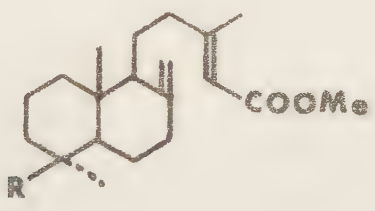
XXIX
a R1=R2=H
b R1=H , R2=CH

Cyclisations acidocatalysées

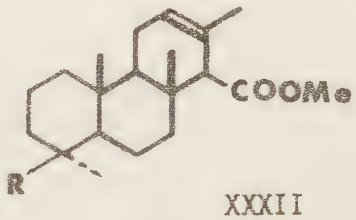
L'acide agathique XXX fut un des premiers diterpènes du type labdadiènique isolé dans la nature (16). Sa structure et celle de l'acide tricyclique XXXII obtenu par cyclisation acidocatalysée,ont été établies d'abord par RUZICKA (17, 18) et puis légèrement modifiées par M. FETIZON (19).

L'acide agathique XXX comme l'acide anticopalique XXXI (20) donnent stéréospécifiquement par cyclisation acidocatalysée, respectivement les composés XXXII et XXXIII 8β méthyle.

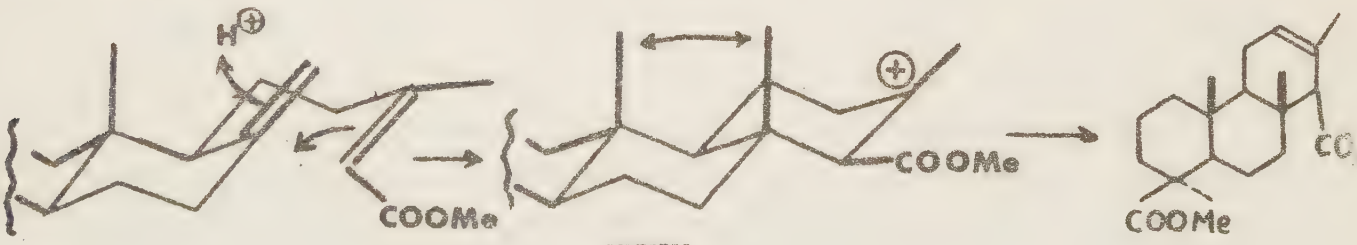
.Si l'on examine de plus près ces cyclisations, on voit qu'il y a deux états de transitions possibles après la protonation de la double liaison Δ8(17) L'état de transition XXXIV donne la stéréochimie 8β méthyle, et XXXV conduit à la stéréochimie 8α méthyle. La première est énergétiquement plus favorisée que la seconde. En effet, dans la dernière, apparaissent deux interactions méthyle-méthyle 1-3 diaxiales contre une seule dansla première. Le fait qu'on isole seulement le composé de stéréochimie 8β méthyle est en accord avec cette hypothèse.



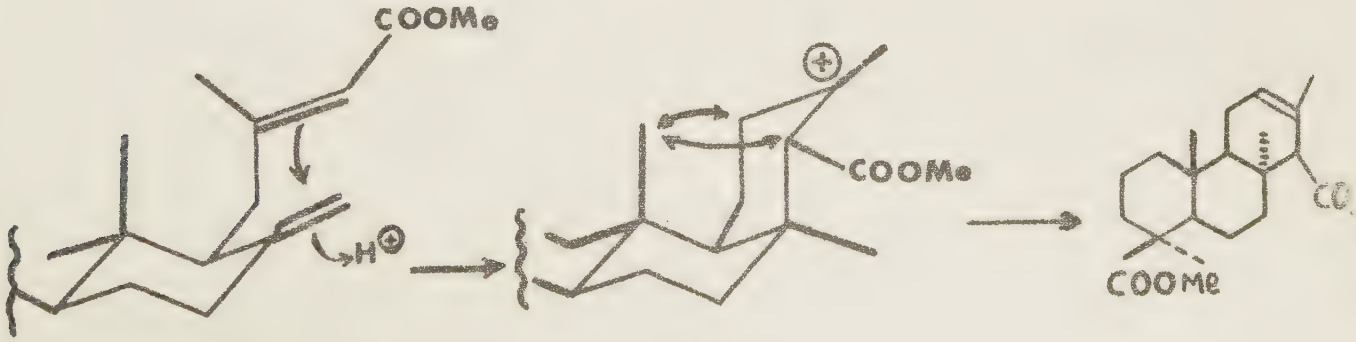
XXX R = COOH
XXXI R = CH_3



XXXII R = COOH
XXXIII R = CH_3



XXXIV



XXXV

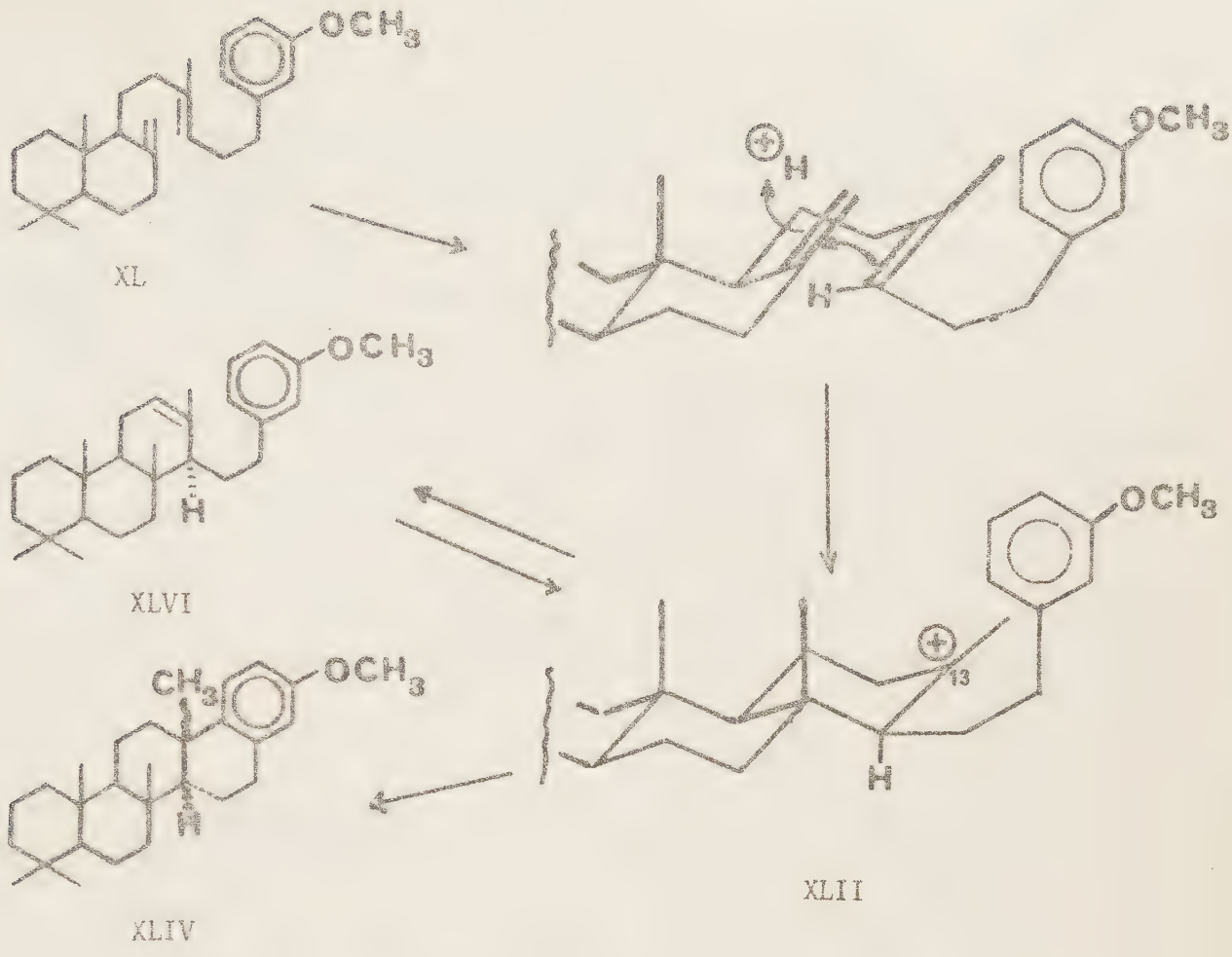
Lors des cyclisations des acides anticopaliques cis et trans il a été démontré (20) que la stéréochimie du groupe ester en 14 du produit cyclisé dépend de la configuration de la double liaison Δ13 (14) du produit du départ.

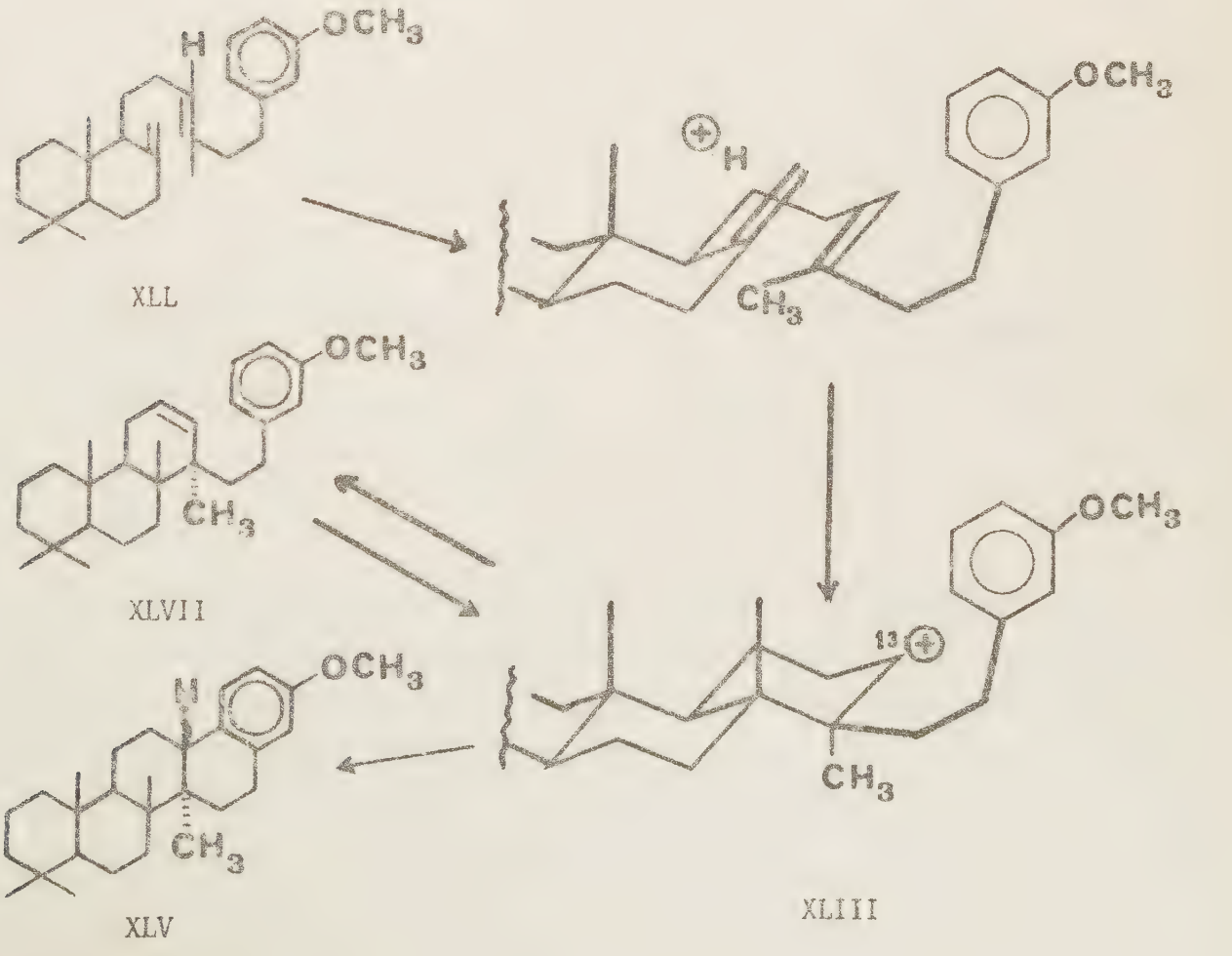
Si cette liaison est trans XXXVI, on obtient le groupe ester en position 14 quasi-équatoriale XXXVII. Si elle est cis XXXVIII on obtient l'ester en position 14 quasi-axiale IXL.

XXXVI XXXVII

XXXVIII IXL

Nous avons donc pensé que la cyclisation d'un composé du type XL ou du type XLI possédant un groupe phényléthyle à la place du groupe ester en 14 devait se faire respectivement par les intermédiaires XLII et XLIII, ce qui assure la jonction anti des cycles C et D. De plus le carbocation formé en 13 pourrait être capturé par le noyau aromatique pour former les squelettes pentacycliques attendus XLIV et XLV, probablement après un prééquilibre avec les oléfines XLVI et XLVII.

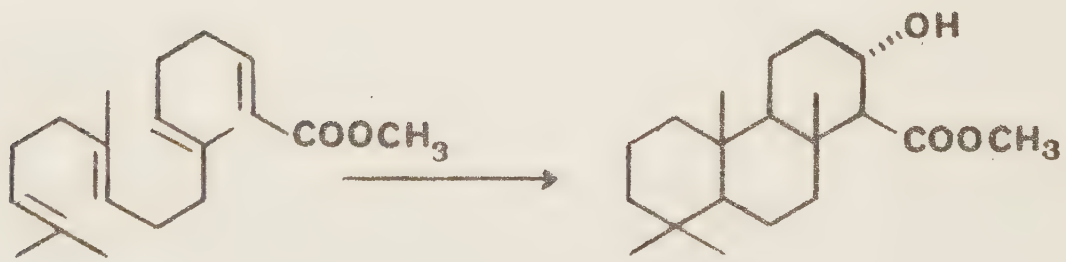

OCH3
H
13
XL
XLVI
XLII
XLIV


OCH3
H
CH3
13
XLL
XLVII
XLIII
XLV

Le grand intérêt que présentent les cyclisations acidocatalysées des polyènes est dû d'une part, à leur ressemblance avec les cyclisations enzymatiques conduisant aux terpènes polycycliques et aux stéroïdes, et d'autre part à l'utilisation que l'on pourrait en faire pour synthétiser ces composés.

En fait, des études faites sur ces réactions ont démontré que leur application est très limitée. Les polyènes, à partir d'une certaine complexité traités en milieu acide, conduisent à un mélange de produits dans lequel le produit attendu est souvent minoritaire. Par exemple la cyclisation du triène XLVIII conduit avec un bon rendement au composé bicyclique IXL (21). Par contre, le tétraène L traité dans les mêmes conditions donne un mélange des produits dans lequel le composé tricyclique LI constitue seulement le 5 % (22).

XLVIII IXL



L LI

Ce manque de sélectivité peut être attribué au fait que toutes les doubles liaisons de la molécule ont presque les mêmes chances de protonation. Donc toute une variété de cyclisations peut être déclanchée à partir de n'importe quelle double liaison du substrat.

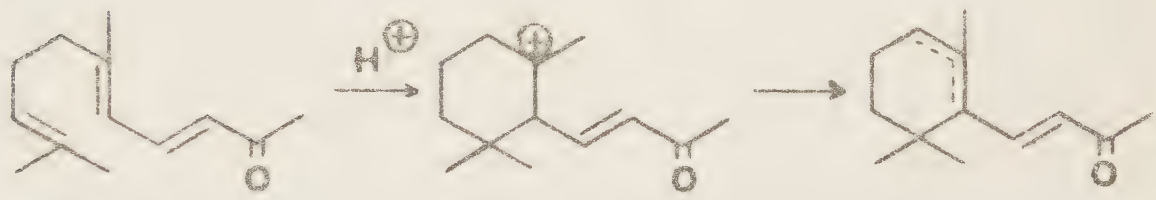
C'est effectivement ce qui s'est produit dans notre cas. La cyclisation des substrats XL et XLI a conduit à un mélange de produits dont nous n'avons pu isoler aucun constituant pur.

Pour trouver une solution à ce problème, il a été proposé (23, 24, 25) de créer une fonction à un endroit de la molécule pouvant fournir un carbocation dans des conditions n'affectant pas les doubles liaisons.

Ainsi, D.J. GOLDSMITH (23) et E.E. Van TAMELLEN (24) ont étudié l'ouverture d'un époxide terminal d'une polyoléfine. W.S. JOHNSON a étudié les solvolyses d'esters d'acide p-nitro-sulfonique, et les cyclisations d'acétals et des alcools allyliques (25).

Les résultats obtenus dans ces cas sont de loin les plus satisfaisants.

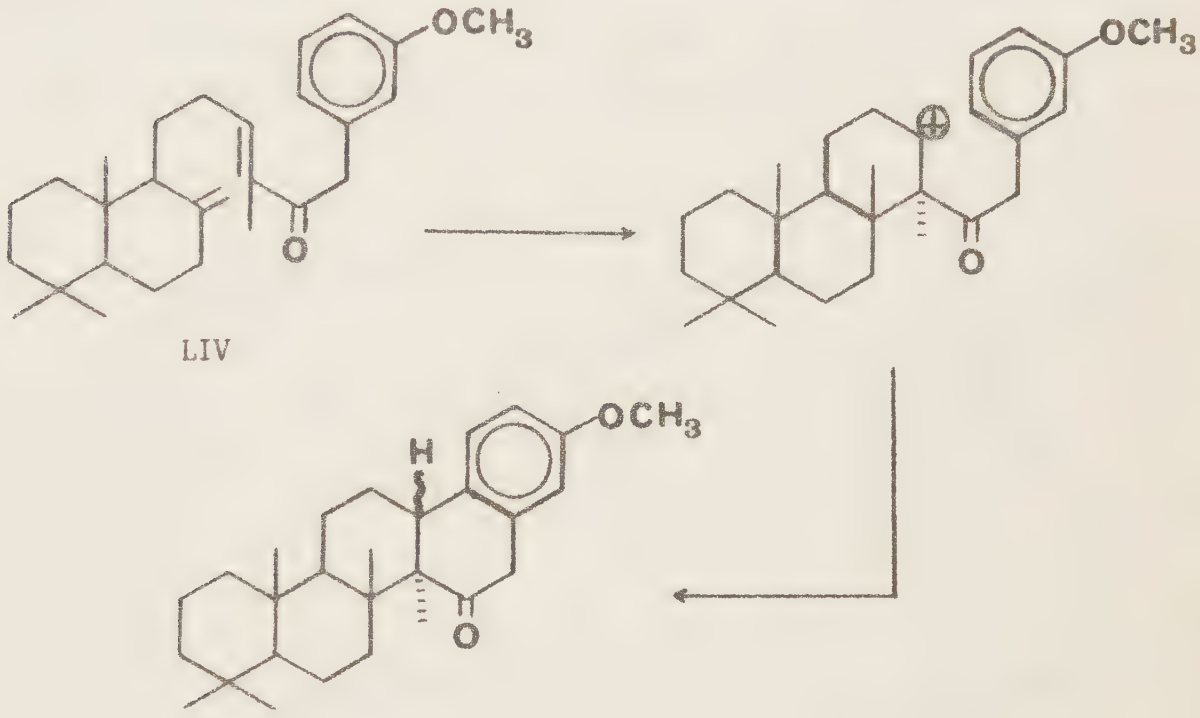
Pour notre part, nous avons remarqué que, lors de la cyclisation des acides agathique et anticopalique, la double liaison Δ8 (17) plus nucléophile que la double liaison Δ13 (14) conjuguéeavec la fonction ester, se trouvait protonée la première ; la cyclisation de la ψ-ionone LII en α- et β-ionones LIII semble se faire selon le même principe (26).



LII LIII

Nous avons donc espéré orienter la protonation des composés XL et XLI en créant une fonction carbonyle en 15, rendant ainsi la double liaison Δ13 (14) moins nucléophile par suite de la conjugaison avec le groupe carbonyle.

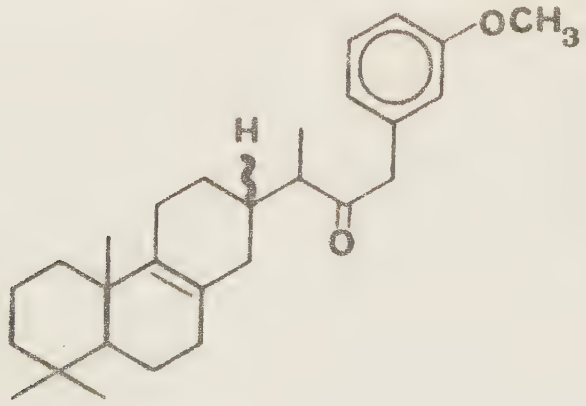
Nous avons donc synthétisé le composé LIV et l'avons traité en milieu acide , le squelette pentacyclique attentu pouvant se construire, alors, selon le schéma suivant :



LIV

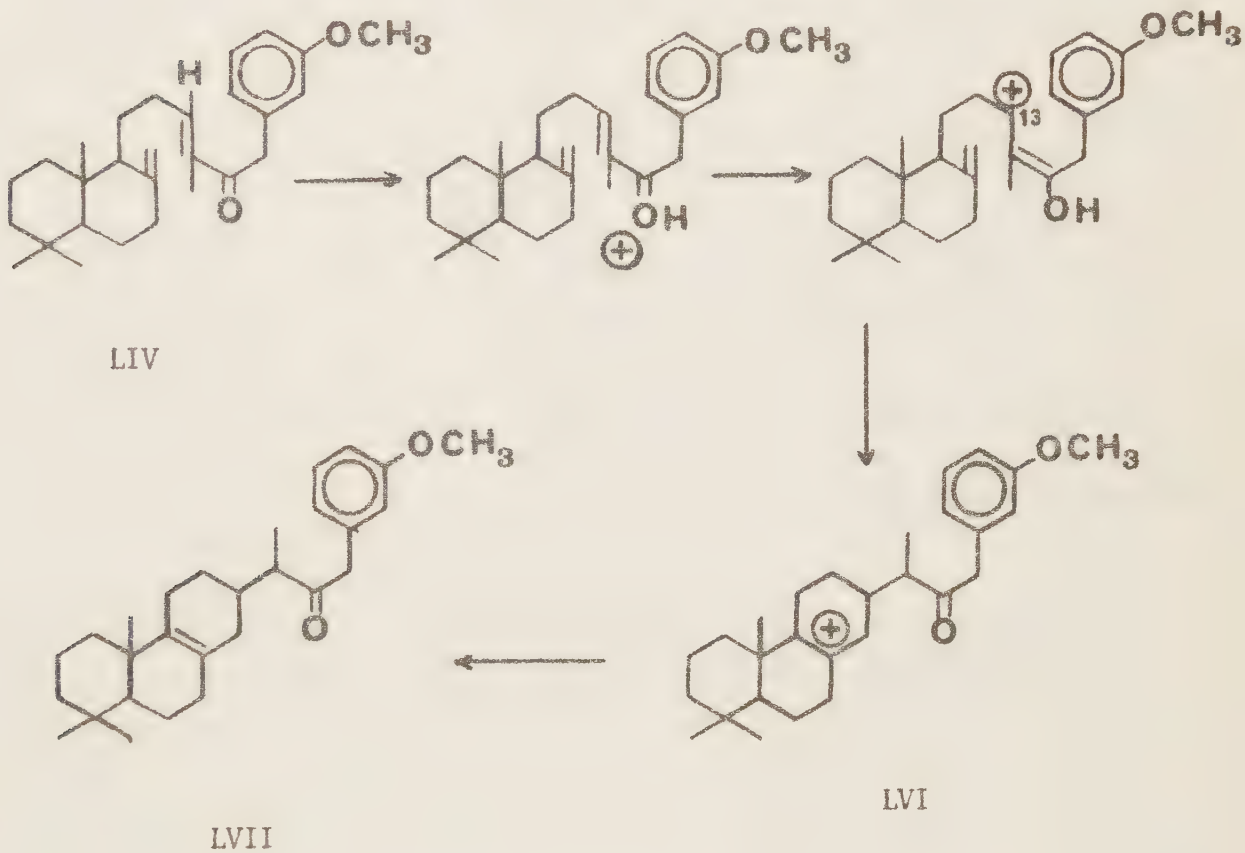
LV

- Le traitement du LIV par l'acide formique à 5°C pendant dix minutes, conduit à un produit, homogène en CCM, obtenu sous forme d'huile. Une étude des spectres IR et RMN de composé ainsi que les spectres de quelques dérivés de celui-ci montre, qu'il n'a pas la structure attendue LV mais la structure LVII



LVII

La formation de ce composé peut s'expliquer aisément si l'on admet que l'atome d'oxygène est plus électronégatif que l'atome de carbone. Ainsi LIV, traité en milieu acide est protoné d'abord sur l'oxygène du carbonyle ce qui conduit à une charge partielle positive sur le carbone en 13. Une attaque nucléophile de la double liaison Δ8 (17) conduit alors au cation LVI qui, par élimination d'un proton donne le LVII.



LIV

LVI

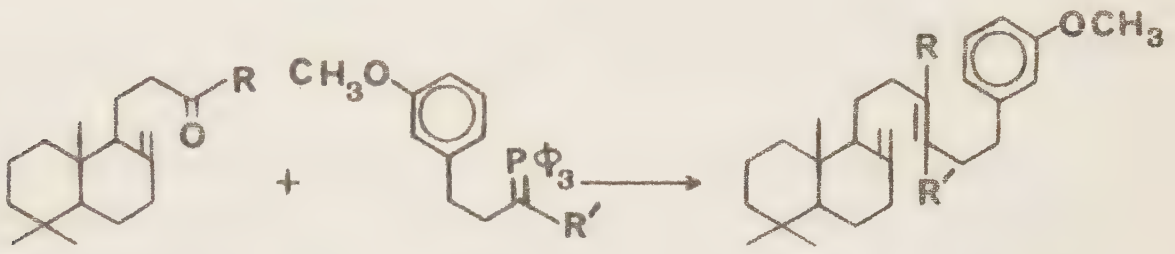
LVII

Impérativement limité dans le temps qui nous était imparti, pour mener à bien ces travaux, nous avons dû nous résoudre à les abandonner en ce point, sans ignorer qu'une modification, même simple, des conditions expérimentales, aurait pu orienter dans le bon sens le cours de la réaction: Cyclisation de LIV en présence d'acide sulfurique ou de BF_3 dans le benzène, selon les travaux de W. REIF (27).

Résumé de nos travaux

Notre travail est divisé en deux parties :

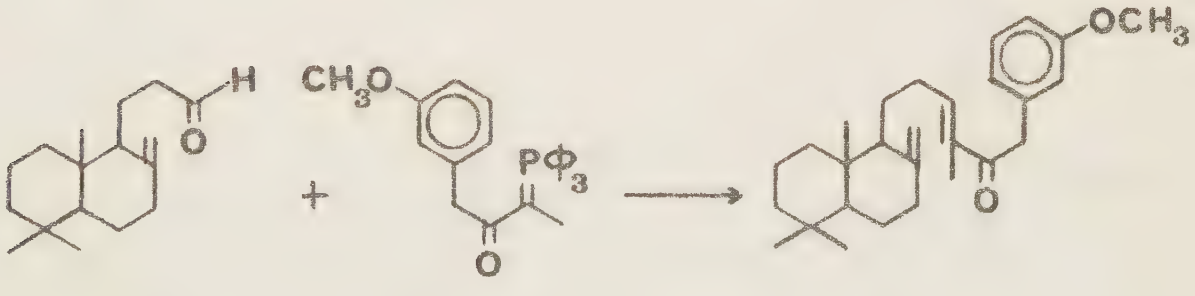
1. Dans un premier temps, nous avons préparé les labdadiènes 13 et 15 par une réaction de Wittig entre les composés carbonylés 2 et 5 et les phosphoranes 11 et 14, et nous avons étudié leur cyclisation dans l'acide formique.



2 R= CH_3 11 R'= H 13 R = CH_3 R'=H

5 R= H 14 R'= CH_3 15 R = H R'=CH_3

2. Nous avons préparé le labdadiène 21 fonctionnalisé en 15 et nous avons étudié la structure du produit obtenu par sa cyclisation dans l'acide formique.



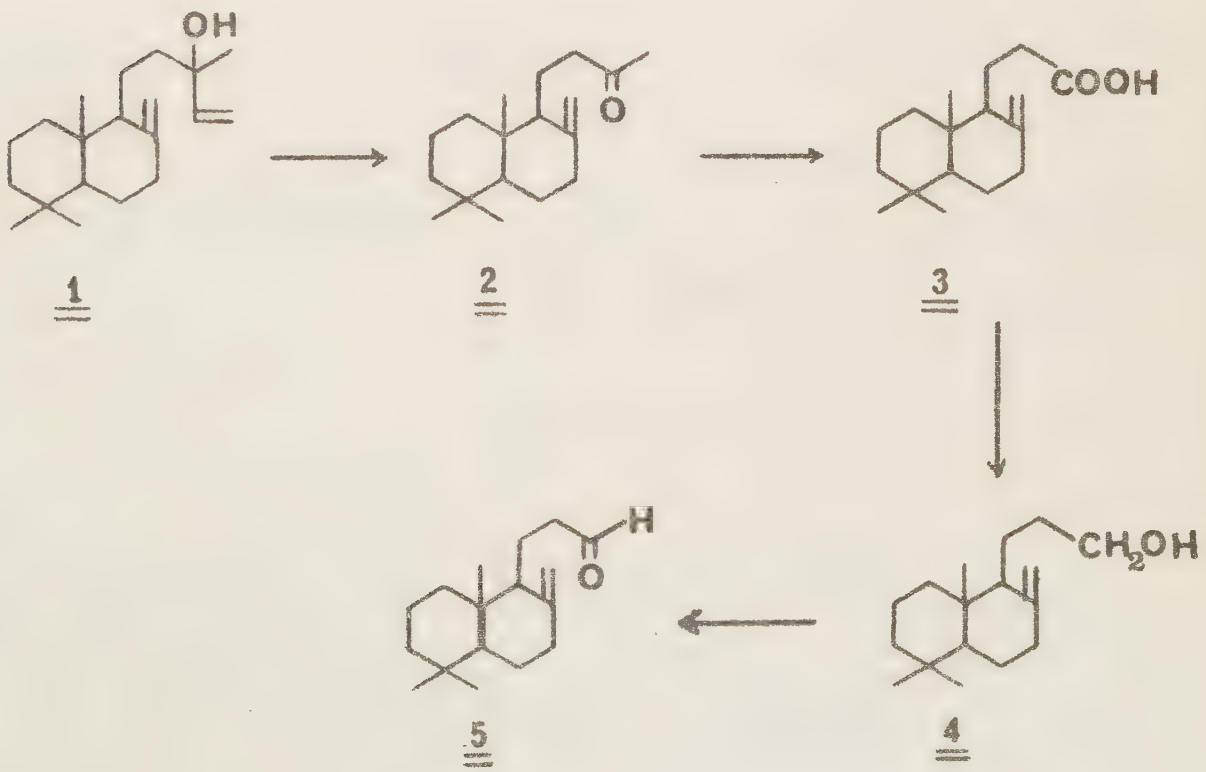
5 20 21

/ Synthèse de labdadiènes 13 et 15 /

Le manool 1 qui constitue le produit de départ de notre synthèse a été isolé pour la première fois par J.R. HOSKING à New-Zealand en 1935 (28). Sa structure a été établie par le même auteur (28) et sa synthèse totale a été effectuée par J.A. BARLTROP (29).

L'oxydation ménagée du manool par le permanganate de potassium, étudiée par J.R. HOSKING (28) et ensuite par RUZICKA (30) conduit à la monocétone insaturée 2. Une modification de cette méthode mise au point dans notre laboratoire (31) utilise un mélange équimoléculaire de permanganate de potassium et de sulfate de magnésium et conduit à la monocétone 2 avec un rendement de 60 %.

Une réaction d'haloforme sur cette méthyle cétone donne l'acide 3 (32). La réduction de cet acide par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther donne l'alcool 4 (33). Enfin, l'oxydation de l'alcool 4 par le carbonate d'argent dans le benzène à reflux (34) conduit à l'aldéhyde 5.



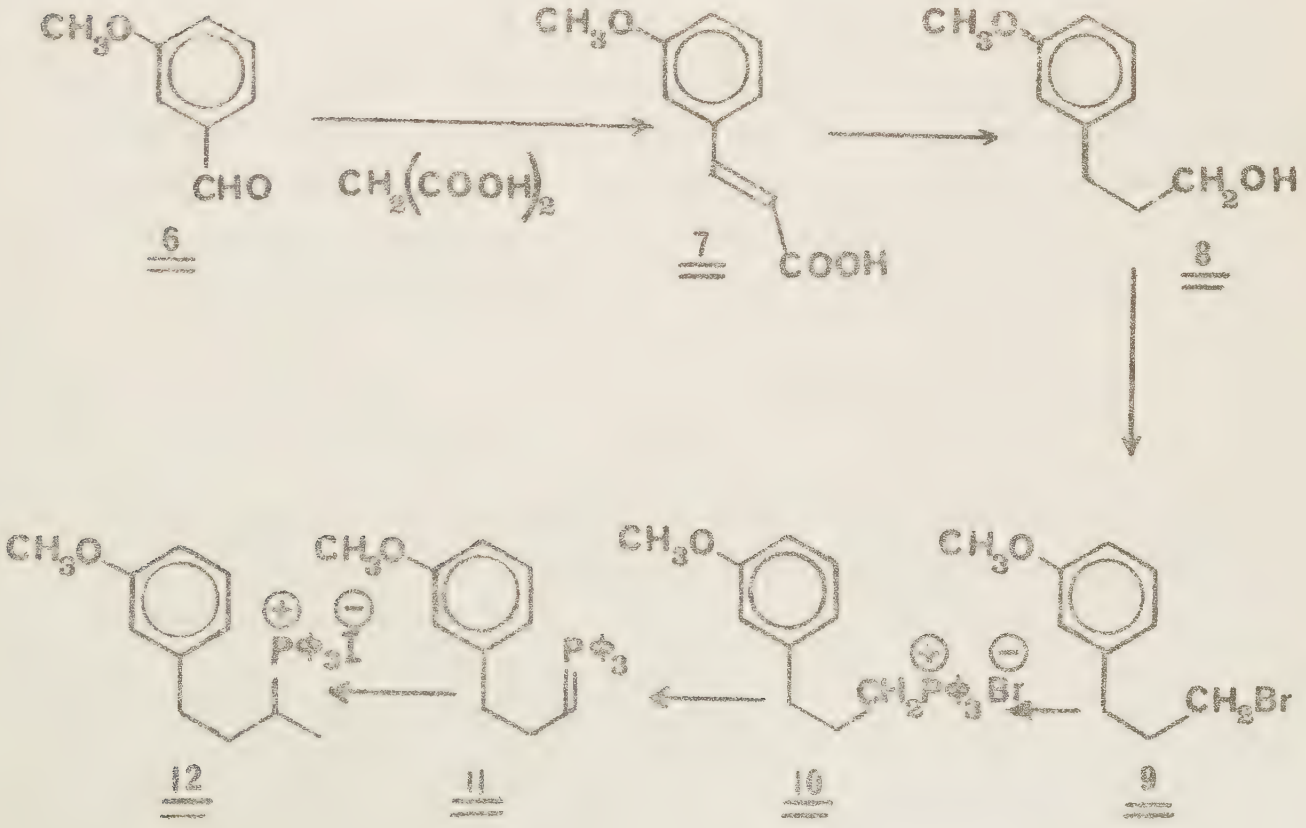
1 2 3 4 5

L'autre partie du squelette tricyclique a été préparée de la façon suivante :

La condensation du m-méthoxybenzaldéhyde 6 avec l'acide malonique dans un mélange pyridine-pipéridine (35) conduit à l'acide m-méthoxycinnamique 7, trans uniquement. L'action de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther à reflux (36) donne l'alcool 8. Celui-ci traité par le tribromure de phosphore conduit au bromure 9, qui après distillation, réagit avec un excès de triphénylphosphine dans le nitrométhane (23b) pour donner le sel de phosphonium 10 cristallisé.

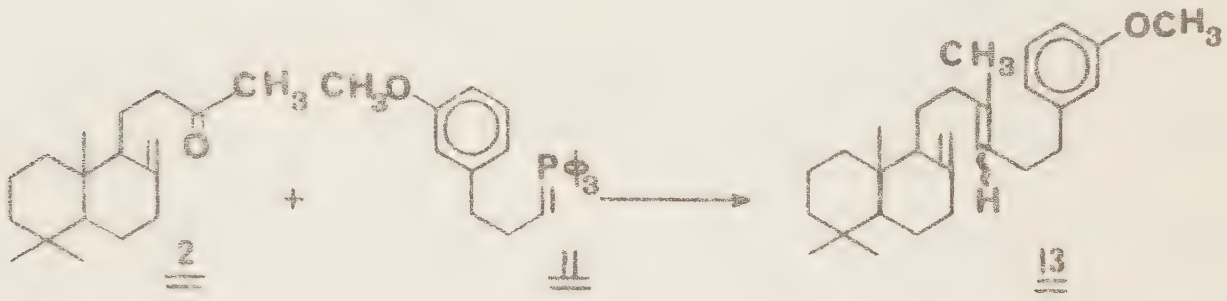
Le passage du sel de phosphonium primaire à un sel de phosphonium secondaire peut se faire selon une méthode générale, qui consiste à alkyler avec un halogénure d'alcoyle, un phosphorane lui-même, formé à partir d'un sel de phosphonium primaire (37, 38).

Le sel de phosphonium 10 traité par un équivalent de méthyl lithium dans l'éther conduit au phosphorane 11. L'addition d'iodure de méthyle donne le sel de phosphonium secondaire 12 cristallisé, qui est séparé par simple filtration.



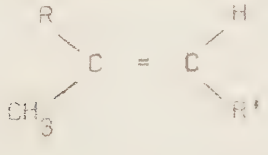
La réaction de Wittig sous sa forme originale (39) conduit en général à un mélange d'oléfines cis et trans. Cependant par un choix judicieux des conditions expérimentales (nature de phosphorane, solvant, présence ou absence de sels minéraux), il est possible de synthétiser des oléfines di- ou trisubstituées, cis ou trans stéréosélectivement (40).

Au cours de nos expériences nous avons obtenu le phosphorane 11 en ajoutant un équivalent de butyl-lithium à une suspension de sel de phosphonium 10 dans l'éther anhydre. La cétone 2 est ajoutée après 30 minutes et la réaction est arrêtée quand il n'existe plus de produit de départ en CCM. Dans ces conditions (solvant non polaire, présence de sels de lithium) la formation de l'oléfine trans est favorisée (41, 42).



Nous avons isolé un seul produit avec un rendement de 18 % homogène en CCM, sous forme d'huile. Le spectre RMN de ce produit présente quatre singulets (méthyles en 4α, 4β en 10 et le méthyle du groupe-OCH_3) un multiplet de quatre protons aromatiques, un singulet élargi à 1,55 ppm (méthyle en 13) et un triplet mal résolu à 5,13 ppm (proton oléfinique en 14)

La stéréochimie des doubles liaisons trisubstituées du type

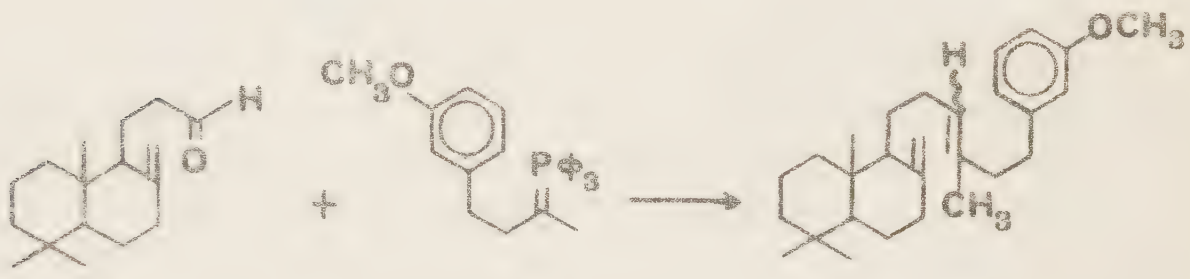


R et R' aliphatiques.

peut être déduite du déplacement du méthyle (43), sachant que le méthyle d'une double liaison cis résonne à des champs plus forts que le méthyle de la double liaison trans (44).

Mais étant donné la faible différence observée entre les déplacements (moins de 0,1 ppm) cette méthode n'est applicable que dans le cas où l'on possède les spectres de deux isomères cis et trans ou celui du mélange. Pour notre part, la stéréochimie de la double liaison Δ13(14) du composé 13 n'a pu être déterminée.

De la même façon la réaction entre le phosphorane 14 et l'aldéhyde 5 dans les mêmes conditions que précédemment a conduit à un seul produit 15. Le spectre RMN qui confirme la structure globale de ce produit n'a pas permis non plus de déterminer la stéréochimie de la double liaison Δ13 (14).



5 14 15

/ Cyclisation de Labdadiènes 13 et 15 /

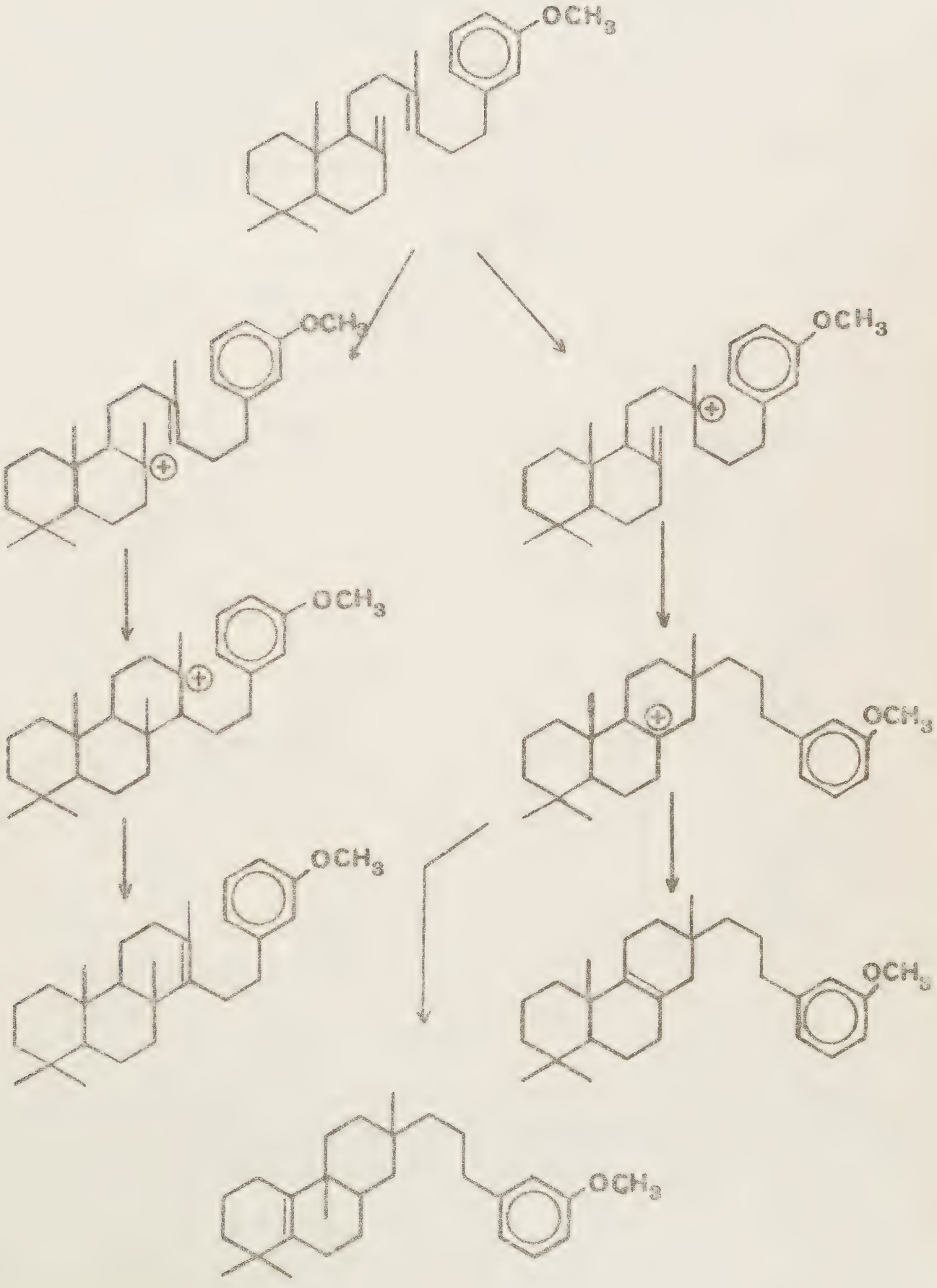
Les essais de cyclisation ont été faits dans les conditions où la cyclisation de l'acide copalique conduit aux meilleurs résultats (20). Après quelques heures, le composé 13 conduit à un mélange d'au moins trois produits (d'après la forme de la tache en CCM).

Le spectre RMN de ce mélange montre la présence de quatre protons aromatiques (forme des multiplets identique à celle du produit de départ) et d'un singulet à 3,68 ppm qui correspond au groupe $-OCH_3$. On peut donc en déduire que le noyau aromatique n'a pas participé à une éventuelle cyclisation.

D'autre part, le spectre RMN ne présente aucun pic pouvant correspondre à un proton oléfinique, et le spectre IR ne montre pas d'absorption carbonyle (ce qui exclut l'insertion d'un groupe formiate dans la molécule).

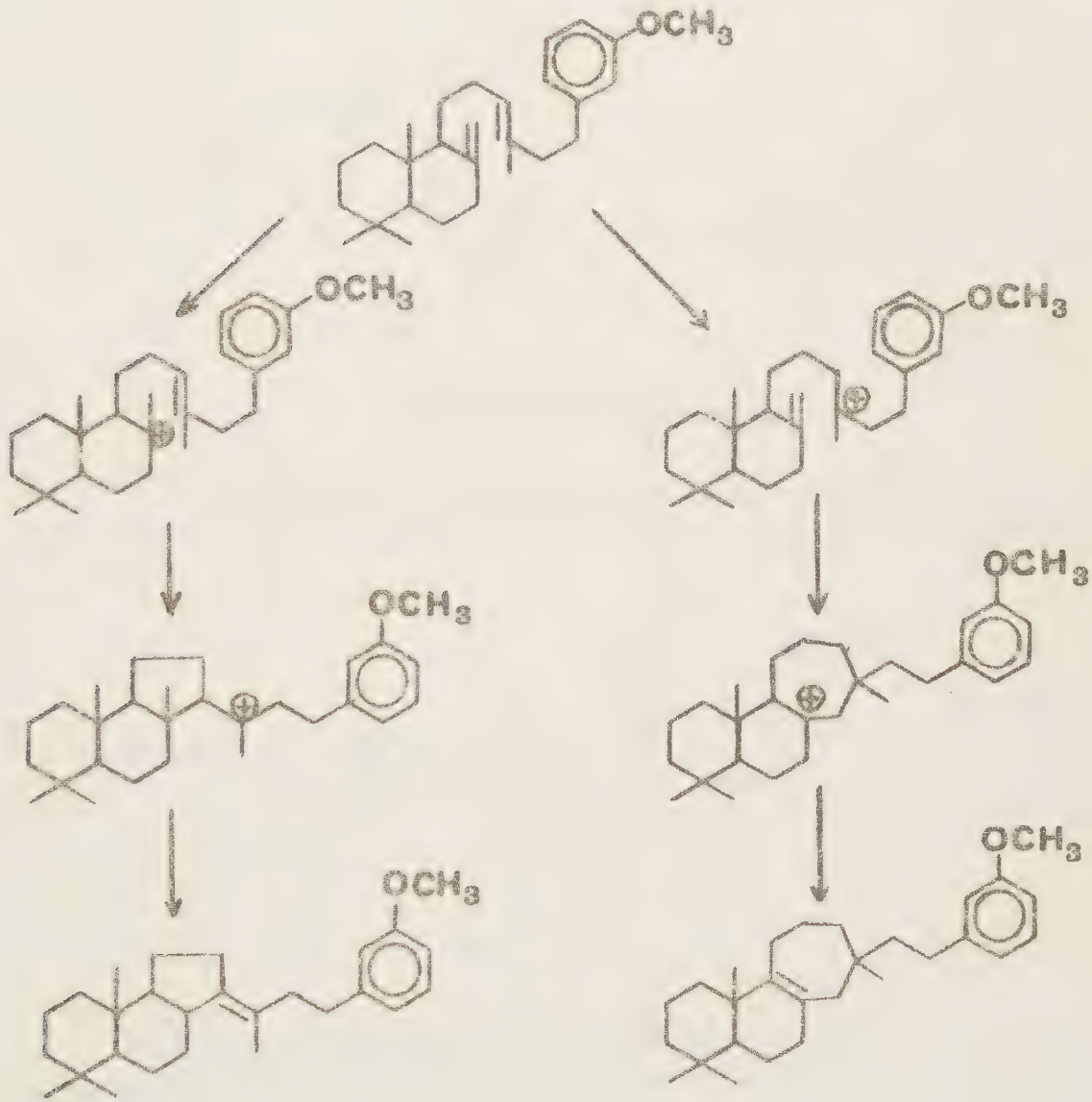
On peut donc imaginer que dans le mélange obtenu, il y ait majorité de composés tricycliques dont quelques structures éventuelles peuvent se déduire du schéma suivant.

Plusieurs tentatives de séparation des constituants de ce mélange, notamment par chromatographie sur plaques de silice, n'ont donné aucun résultat.


OCH3
OCH3
OCH3
OCH3
OCH3
OCH3
OCH3

Le traitement du composé 15 dans les mêmes conditions que précédemment conduit aussi à un mélange de produit que nous n'avons pas pu séparer.

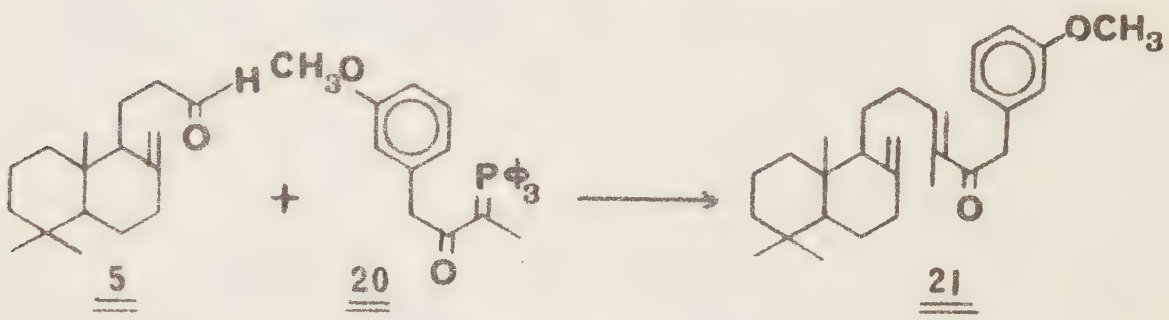
Les spectres IR et RMN de ce mélange sont pratiquement superposables aux spectres du mélange précédent. Donc on peut supposer que dans ce cas aussi le mélange est constitué en majorité de composés tricycliques, quelques structures possibles pouvant être les suivantes.



Devant ces résultats peu encouragents, nous avons abondonné ce projet et nous avons synthétisé un labdadiène fonctionnalisé en 15 espérant pouvoir orienter ainsi les cyclisations dans le sens désiré.

Synthèse du Labdadiène fonctionnalisé en 15

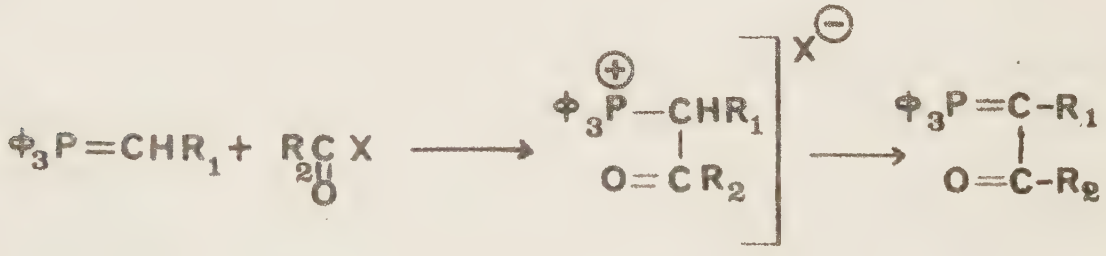
La synthèse du composé 21 a été faite par une réaction de Wittig à partir de l'aldéhyde insaturé 5 et du phosphorane 20.



5 + 20 → 21

1 - Synthèse du phosphorane 20

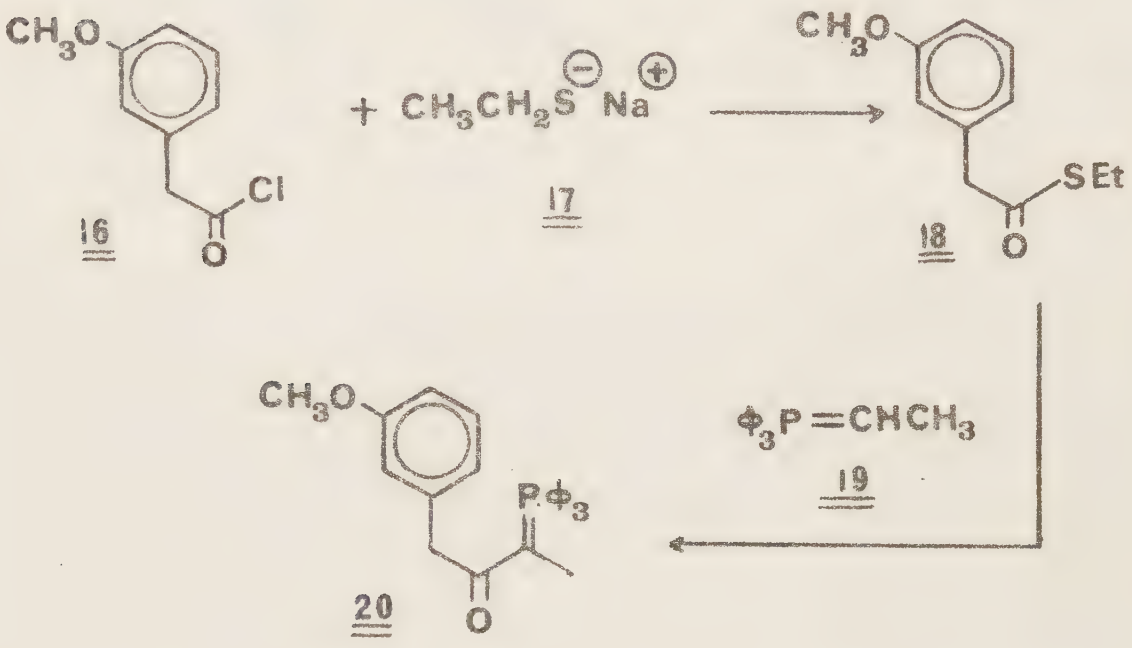
Les phosphoranes stabilisés du type IV sont en général préparés par une C-acylation d'un phosphorane non stabilisé I, selon le schéma suivant (45, 46) :



I II III IV

Le composé II peut être soit un chlorure d'acide (X = Cl) soit un éthyl-ester d'un acide thiocarboxylique (X = SCH_2CH_3) (45). Les conditions expérimentales sont plus douces et le rendement est meilleur dans le deuxième cas. L'ion thiolate ($X^- = {}^-SCH_2CH_3$) libéré à la première étape (formation du sel III) joue le rôle de base pour arracher le proton en α du groupe Φ_3P- et former le phosphorane IV.

Nous avons donc synthétisé le phosphorane 20 à partir du thioester 18 obtenu selon les conditions décrites dans la littérature (47) et une solution de triphenylethylenephosphorane 19 libre de sels, préparé selon H.J. BESTMANN (48).

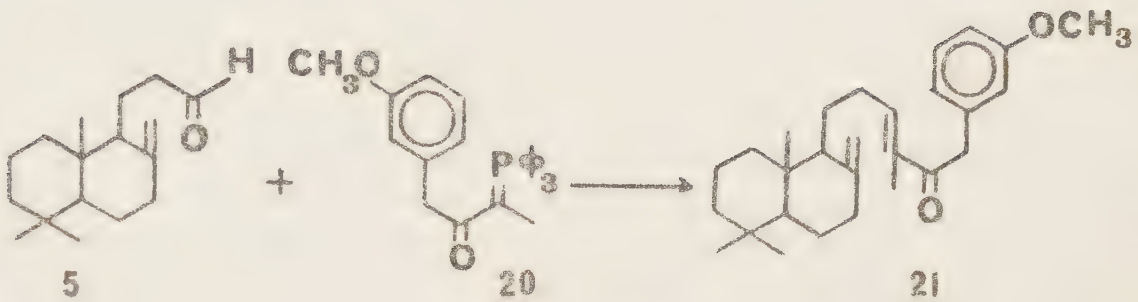


Le spectre IR de 20 présente une bande >C=O à 1520 cm^{-1} et le spectre RMN un doublet à 1,68 ppm (J_{PH} = 16 Hz) (43) correspondant au $-CH_3$ terminal.

Ce réactif peut être conservé dans le réfrigérateur sous azote au moir dix jours.

2 - Synthèse de la cétone conjuguée 21

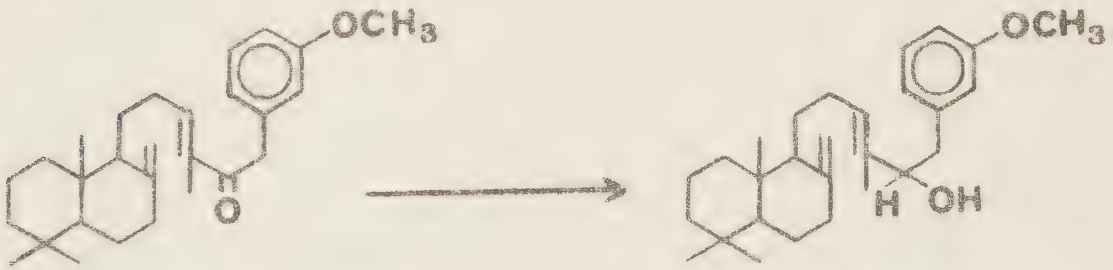
Une solution du phosphorane 20 et de l'aldéhyde 5 dans le toluène, est portée à reflux. Dans ces conditions (phosphorane stabilisé, absence de sels,...) la formation d'une double liaison trans est favorisée (41).



5 20 21

Nous avons obtenu le composé 21 avec un rendement de 95 %. Ses spectres IR et RMN sont en accord avec la structure proposée. Sur le spectre RMN le proton de la double liaison Δ13 (14) est masqué par les protons aromatiques (δ >6,80 ppm). Un tel déplacement chimique vers les champs faibles est en faveur d'une stéréochimie trans pour la double liaison Δ13(14). (-H et >C=O cis par rapport à la double liaison) (43).

Le passage de la cétone conjuguée 21 à l'alcool allylique 22 (par réduction à l'hydrure de lithium et d'aluminium (36), transforme le signal dû au proton oléfinique à 5,36 ppm en un triplet. Un autre triplet à 4,22 ppm correspond au proton en 15 en α de deux protons benzyliques.



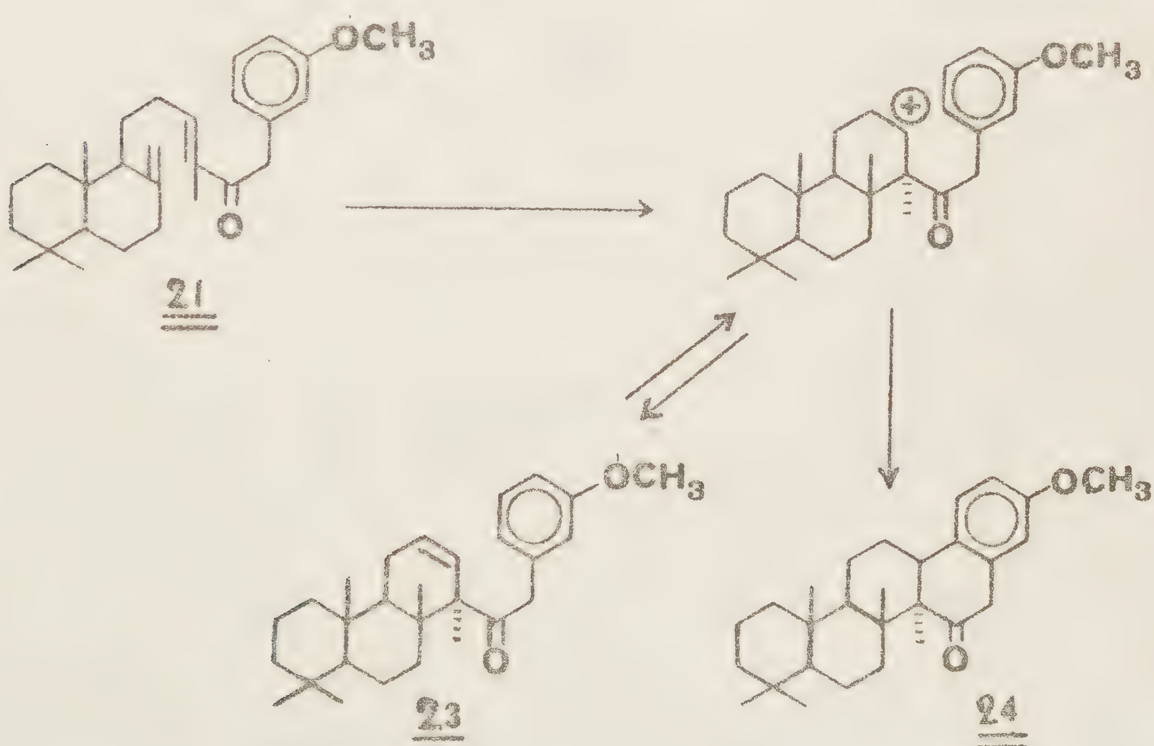
21 22

Cyclisation du labdadiène fonctionnalisé en 15

La cyclisation du composé 21 a été effectuée dans l'acide formique pur à froid (0-5°C). Nous avons obtenu un produit huileux, homogène en CCM, avec un rendement supérieur à 85 %.

Le spectre IR de ce composé montre la présence d'un carbonyle à 1710 cm^{-1}. Son spectre RMN présente des multiplets entre 6,80 et 7,20 ppm correspondant à quatre protons aromatiques, un singulet à 3,80 ppm (groupe-OCH_3) et un autre à 3,70 ppm (deux protons benzyliques). De plus, il n'y a aucun pic pouvant correspondre à un proton oléfinique.

Si notre hypothèse de travail (*) avait été correcte, la cyclisation du composé 21 aurait dû conduire à 23 et 24 sinon exclusivement, au moins en majorité, selon le schéma suivant :



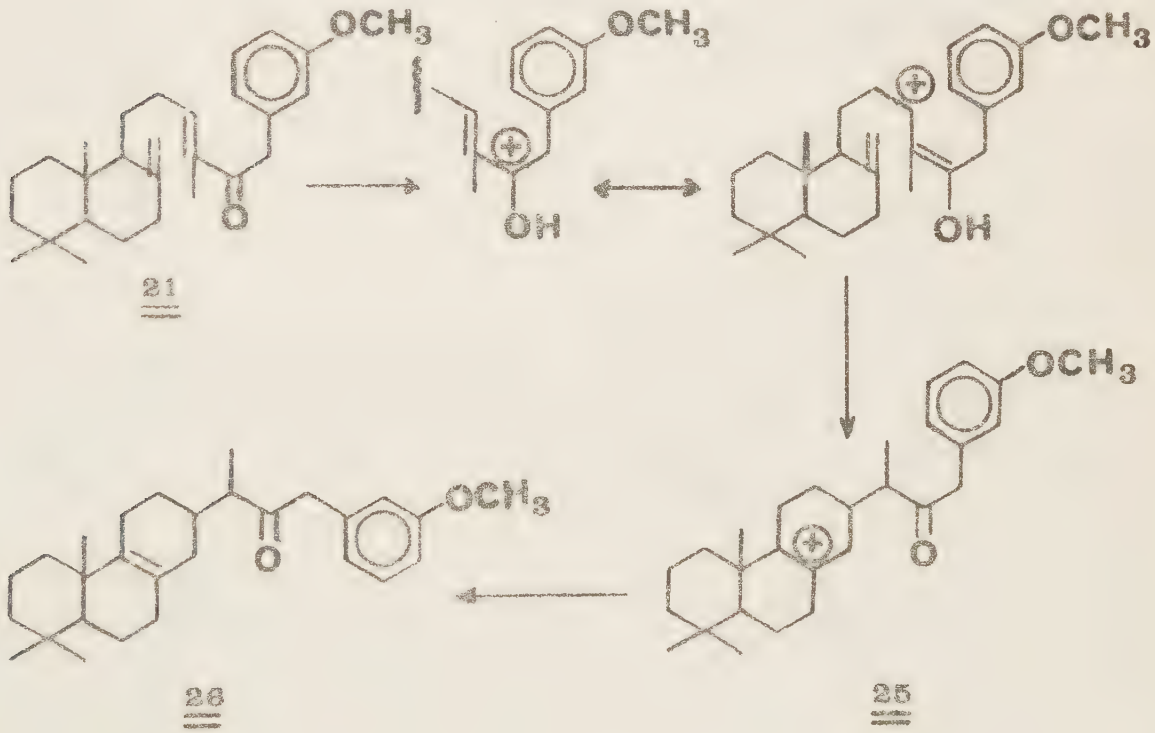
(*) voir page 16

La présence de quatre protons aromatiques, exclue la structure pentacyclique 24. D'autre part, l'absence des protons oléfiniques exclue la structure tricyclique 23.

L'absence de ces composés dans le milieu réactionnel montre, que la cyclisation ne commence pas par la protonation de la double liaison Δ8 (17) et que le schéma précédant est erroné.

Ceci nous amène à supposer que la cyclisation est déclanchée à partir de la double liaison Δ13 (14). Celle-ci étant conjuguée, une protonation se ferait plutôt sur l'oxygène du carbonyle, point le plus électronégatif du système conjugué Δ13 (14) céto-15.

Cette protonation crée une charge partielle positive sur le carbone 13. Une attaque nucléophile de la double liaison Δ 8 (17) conduirait alors au cation 25 qui, par élimination d'un proton donnerait le composé 26.



21 25 26

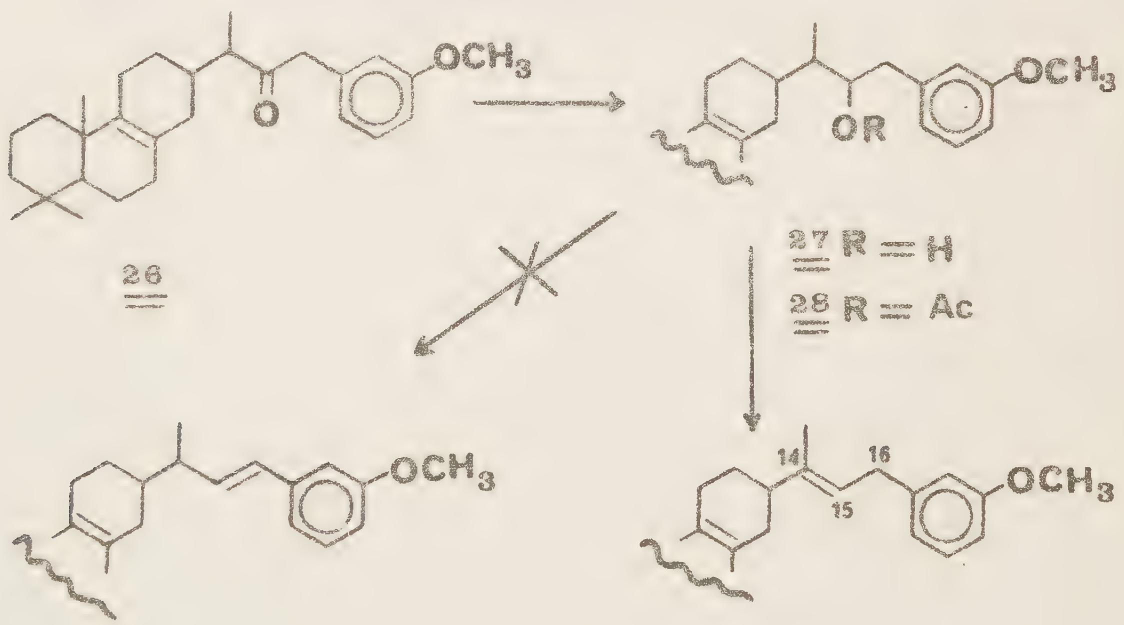
Les données spectrales du produit obtenu sont en accord avec la structure 26 (présence de quatre protons aromatiques, absence de protons oléfiniques, fonction carbonyle saturé 1710 cm^{-1}).

Nous avons confirmé la structure de la partie acyclique de cette molécule de la façon suivante.

La réduction du composé 26 par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à l'alcool 27 dont l'acétate 28 est obtenu par l'action de l'anhydride acétique dans la pyridine. Les spectres IR et RMN de ces produits sont en accord avec les structures proposées.

La déshydratation de l'alcool 27 par le chlorure de thionyle dans la pyridine conduit à l'oléfine 29. Nous n'avons pas isolé, même à l'état de traces, de styrène 30.

Le spectre RMN de l'oléfine présente un triplet à 5,32 ppm correspondant au proton oléfinique en 15, un doublet à 3,38 ppm correspondant aux deux protons benzyliques en 16, et un singulet à 1,70 ppm correspondant au méthyle en 14 porté par la double liaison.



26

27 R = H

28 R = Ac

30

29

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

- I -

Partie Experimentale

Sauf indications contraires, les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 257 et 357, en solution dans le tétrachlorure de carbone ou le sulfure de carbone. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre JEOL C 60H. La concentration était de 40 mg dans 0,5 ml de solvant ($CDCl_3$). Le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne (TMS = 0).

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le chloroforme sur un polarimètre Perkin-Elmer, modèle 141.

Les points de fusion ont été pris sur un bloc Köfler et ne sont pas corrigés

Les chromatographies sur couche mince (CCM) analytiques ont été faites sur plaques de gel de silice Merck (20 % G et 80 % H) imprégné de 10 % de nitrate d'argent. Les chromatographies sur couches minces (CCM) préparatives ont été faites sur plaques de gel de silice non imprégné au nitrate d'argent. Pour les chromatographies sur colonne, nous avons utilisé le gel de silice Merck. (0,063 - 0,200 mm).

L'éluant était un mélange d'éther de pétrole (EP) (fraction entre P.E. 45-55°C) et d'éther éthylique.

ooo O ooo

Oxydation du manool 1 en monocétone 2.

20 g de manool sont dissous dans 1,5 l d'acétone purifiée. On ajoute par petites quantités, un mélange de 32 g de $KMnO_4$ et 28 g de $MgSO_4$ sous agitation à température ambiante. Après l'addition, l'agitation est prolongée une nuit. Le MnO_2 formé est filtré, puis lavé avec de l'acétone purifiée et enfin, le solvant est évaporé. On obtient 14 g de produit brut. Par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole/éther 9:1) on obtient 7,5 g de monocétone 2 sous forme d'huile.

Spectre IR : 3080, 1720, 1645 et 890 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,80 ppm
0,83 ppm
0,89 ppm } trois méthyles tertiaires : diméthyl-4,4 et méthyle 10

2,02 ppm : méthyle en α du carbonyle - $\overset{\overset{O}{\|}}{C}$ - CH_3

4,42 ppm
4,78 ppm } = CH_2

Préparation de l'acide 3.

6,2 g de monocétone 2 sont dissous dans 800 cm^3 de dioxane fraîchement distillé. On ajoute goutte à goutte une solution de 37 g d'iode et 75 g de iodure de potassium dans 300 ml d'eau et ainsi qu'une autre solution de 30 g de potasse dans 300 ml d'eau. L'addition dure deux heures. On abandonne une nuit à température ambiante. Le précipité jaune d'iodoforme est filtré et le filtrat est extrait au chloroforme pour enlever les produits non acides de la réaction. Ensuite la phase aqueuse est acidifiée avec une solution de HCl à 20 % jusqu'à PH = 2, et extraite au CH_2Cl_2. Le produit brut obtenu est recristallisé de l'éthanol. On obtient 5,4 g de cristaux. Une deuxième recristallisation conduit aux résultats suivants :

F = 111-112°C (Litt. (39) 113-115,5°C)

$(\alpha)_D$ = +49,5 (0,65 $CHCl_3$) (Litt. (39) + 52,1)

Préparation de l'alcool 4

6 g d'acide 3 dissous dans 100 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte, sous azote, à une solution de 4,2 g de $LiAlH_4$ dans 300 ml dans 300 ml d'éther anhydre. Le tout est abandonné 15 heures à température ambiante et deux heures à reflux. On refroidit à 0°C et on détruit l'excès de $LiAlH_4$ en ajoutant successivement 4,5 ml d'eau, 4,5 ml de soude à 15 % et 6 ml d'eau. La lithine précipitée est filtrée et lavée à l'éther. La phase éthérée est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, à l'eau. Elle est séchée sur Na_2SO_4 anhydre et l'éther est évaporé. On récupère 5,4 g d'une huile qui est purifiée par filtration rapide sur 70 g de silice (éluant E.P./Ether 1:1). On récupère 4,1 g d'une huile incolore.

$(\alpha)_D$ = +36,5 (C=1,1 $CHCl_3$) - (Litt. (10) +33,3)

Spectre IR : 3620 cm^{-1} - OH

3090 cm^{-1}, 1645 cm^{-1}, 890 cm^{-1} } = CH_2

Spectre RMN :

0,70 ppm, 0,83 ppm, 0,90 ppm } Méthyles en $C_{4\alpha}$ $C_{4\beta}$ et C_{10}

3,65 ppm multiplet 2 H - $\underline{CH_2}$ OH

4,56 ppm, 4,90 ppm } deux singulets élargis = CH_2

Préparation de l'aldéhyde 5

2,5 g de l'alcool 4 (0,01 mole) dissous dans 10 ml de benzène anhydre sont ajoutés à une suspension de 120 g de carbonate d'argent déposé sur célite (0,2 mole) dans 200 ml de benzène. Le tout est chauffé à reflux pendant 30 heures. La CCM révèle toujours la présence d'une petite quantité d'alcool de départ. Le précipité noir est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous vide. On obtient 2,2 g d'une huile jaune. Par filtration rapide sur 60 g de florisil (éluant Ether de pétrole, 500 ml) on obtient 1,2 g d'aldéhyde 5

homogène en CCM. Elution E.P./Ether 2:1 - Rf = 0,8.

$(\alpha)_D = + 28,8$ (0,35 $CHCl_3$)

Spectre IR : 2705 cm^{-1} } -CH=O
1725 cm^{-1} }

3090 cm^{-1} }
1645 cm^{-1} } $=CH_2$
890 cm^{-1} }

Spectre RMN :

0,70 ppm }
0,81 ppm } Méthyles en $C_{4\alpha}$ $C_{4\beta}$ C_{10}
0,87 ppm }

4,45 ppm }
4,75 ppm } $= CH_2$

9,77 ppm triplet J = 1,3 Hz -CH=O

Préparation de l'acide m-méthoxy-cinnamique 7

On dissout 20 g de m-méthoxy benzaldéhyde et 32 g d'acide malonique dans 60 ml de pyridine. Puis on ajoute 2 ml de pipéridine et on chauffe à 80°C une heure, (on observe le dégagement de CO_2) et enfin 3 heures à reflux. Le tout est versé dans un litre d'eau froide et acidifié avec 100 ml de HCl concentré. L'acide précipité est filtré. Les cristaux obtenus sont dissous dans 100 ml de soude à 20 %. La solution est filtrée et le filtrat est acidifié avec 150 ml d'une solution de HCl à 50 %. L'acide reprécipite. On le filtre, le lave à l'eau et le sèche à 60-70°C, sous vide (Org. Reactions, Vol 4, page 327).

Préparation du bromure 9

A une solution de 7 g de $LiAlH_4$ dans 500 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte, une solution de 20 g d'acide 7 dans 50 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, on chauffe à reflux pendant 4 heures et on abandonne la nuit à température ambiante. Par le traitement habituel on obtient 20 g d'alcool 8 suffisamment pur pour la suite des réactions.

Une solution de 20 g d'alcool 8 dans 30 ml de benzène est maintenue à 0-5°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 13 g de tribromure de phosphore dans 20 ml de benzène. L'addition dure 30 minutes. Ensuite, on laisse revenir à la température ambiante et on agite pendant 5 heures. Le mélange est versé dans 300 ml d'eau glacée ; on sépare la phase organique et on la lave successivement avec une solution de soude à 5 %, une solution de HCl à 5 % et à l'eau. On sèche sur Na_2SO_4 anhydre et évapore le solvant sous vide. Le produit ainsi obtenu (19 g) est distillé rapidement sous pression réduite. On obtient finalement 15 g de bromure 9 pur (liquide incolore) (Rdt = 55 %).

Spectre IR : pas de OH

Préparation du sel de phosphonium 10

10 g de bromure 9 et 9,6 g de triphenylphosphine sont dissous dans 60 ml de nitrométhane et le tout est porté à reflux pendant une nuit. Ensuite on évapore le solvant et on reprend le résidu visqueux par du benzène et un peu de nitrométhane. Le sel de phosphonium cristallise. On le filtre et le lave abondamment au benzène. On sèche sous vide sur P_2O_5. On obtient 16,5 g de cristaux (Rdt = 77 %).

F = 138°C

Préparation du sel de phosphonium 12

4,83 g de sel de phosphonium 10 (0,01 mole) sont mis en suspension dans 100 ml d'éther anhydre. On ajoute sous azote 10 ml d'une solution du nButLi dans l'éther (1,4 N). On obtient ainsi une solution orange et limpide du phosphorane 11. Après deux heures à température ambiante, on refroidit à -50°C et une solution de 2,8 g d'iodure de méthyle dans 5 ml d'éther est ajoutée goutte à goutte. Peu à peu la coloration orange disparait et un précipité blanc se forme. On laisse revenir à la température ambiante et le tout est abandonné une nuit. Ensuite, le précipité est filtré, lavé plusieurs fois au benzène, et recristallisé du mélange benzène/chloroforme. On obtient 3,8 g de sel 12 (Rdt = 70 %).

F = 190 - 193°C

Préparation du labdadiène 13

Une solution orange et limpide de phosphorane 11 est préparée comme précédemment à partir de 3,4 g de sel de phosphonium 10 et 10 ml d'une solution de nButLi dans l'éther (1N). Après deux heures on ajoute une solution de 1,3 g de méthyle cétone 2 dans 20 ml d'éther anhydre. On abandonne une nuit à température ambiante et trois jours à reflux. Le tout est versé dans 200 ml d'eau et extrait à l'éther. La plus grande partie d'oxide de triphénylphosphine est enlevée par cristallisation dans l'éther. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur plaques de silice (éluant E.P./Ether 7:1). On récupère 0,350 g de produit 13 sous forme d'huile incolore à partir de 2 (Rf = 0,7). Rdt = 18 %.

Spectre IR : 3090 cm^{-1}
1640 cm^{-1} } $=CH_2$
890 cm^{-1}

1250 cm^{-1}
1150 cm^{-1} } substitution méta.
1050 cm^{-1}

Spectre RMN :

0,67 ppm
0,80 ppm } trois méthyles en $C_{4\alpha}$ $C_{4\beta}$ C_{10}
0,87 ppm

1,55 ppm singulet élargi

3,78 ppm singulet 3 H OCH_3

4,52 ppm
4,82 ppm } deux singulets élargis $=CH_2$

5,18 ppm triplet mal résolu 1 H

6,70-7,20 ppm multiplet, protons aromatiques.

Préparation du labdadiène 15

A une suspension de 3,5 g de sel 12 dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute une solution (non titrée) de nButLi dans l'éther jusqu'à dissolution

totale. On obtient ainsi une solution rouge foncé et limpide du phosphorane 14. Une solution de 1,5 g d'aldéhyde 5 dissous dans 20 ml d'éther y est ajoutée goutte à goutte sous azote. On abandonne trois jours à température ambiante et puis le tout est versé dans 200 ml d'eau et extrait à l'éther. Le produit 15 est séparé du mélange de produits obtenus par chromatographie sur colonne de silice (éluant E.P./Ether 5:1). On obtient ainsi 0,850 g d'huile incolore homogène en CCM (Rdt = 36 % à partir de 5).

Spectre IR : 3095 cm^{-1}, 1645 cm^{-1}, 890 cm^{-1} } $=CH_2$

1260 cm^{-1}, 1155 cm^{-1}, 1050 cm^{-1} } substitution meta.

Spectre RMN : 0,66 ppm, 0,79 ppm, 0,87 ppm } trois méthyles $C_{4\alpha}$ $C_{4\beta}$ C_{10}

1,62 ppm, singulet élargi $=\!\!-CH_3$

3,78 ppm, singulet 3 H $-OCH_3$

4,52 ppm, 4,82 ppm } deux singulets $=CH_2$

5,13 ppm, triplet mal résolu 1 H $=\!\!/H$

Cyclisation de 15

0,100 g de 15 sont dissous dans 2 ml d'acide formique pur et quelques gouttes de CH_2Cl_2. On abandonne une nuit à température ambiante, sous agitation. Le tout est versé dans 20 ml de soude à 10 % et extrait à l'éther. On obtient 0,100 g de produit brut qui donne une tache très allongée en CCM sur plaque de silice (Eluant E.P./Ether 10:1) Rf = 0,8-1,0.

Spectre IR : 1250 cm^{-1}, 1150 cm^{-1}, 1050 cm^{-1} } substitution méta.

Spectre RMN : 1,85 ppm } deux singulets larges 12 H
1,94 ppm }

3,72 ppm, singulet 3 H $\underline{OCH_3}$

6,70 ppm, multiplet 3 H } protons aromatiques
7,20 ppm, multiplet 1 H }

Plusieurs tentatives de séparation par CCM préparative n'ont pas abouti.

Cyclisation de 13

0,150 g de produit 13 sont traités de même que précédemment. On obtient aussi un mélange de produits inséparables par CCM préparative.

Spectre IR : 1260 cm^{-1} } substitution méta.
1150 cm^{-1} }
1050 cm^{-1} }

Spectre RMN : 1,85 ppm } deux singulets larges 12 H
1,95 ppm }

3,72 ppm, singulet, 3 H, $\underline{OCH_3}$

6,70 ppm, multiplet, 3 H } protons aromatiques.
7,20 ppm, multiplet, 1 H }

Préparation de thioester 18

A une solution de 6,2 g d'éthanethiole (0,1 mole) dissous dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute par petits morceaux 2,3 g de sodium (0,1 mole) sous azote. On maintient l'agitation jusqu'à dissolution totale de sodium (environ 24 heures). On obtient ainsi une suspension de thiolate de sodium dans l'éther.

A cette suspension an ajoute 5 g de chlorure d'acide m-méthoxyphenyl-acétique (0,03 mole) (préparé à partir de 5 g d'acide et 20 g de chlorure d'oxalyle dans 50 ml de benzène) dissous dans 20 ml d'éther. Après 12 H à température ambiante, on filtre l'excès de thiolate de sodium et le chlorure de sodium formé, puis on évapore le solvant. On obtient ainsi 6 g d'huile incolore suffisamment pure pour la suite des réactions.

Spectre IR : 1690 cm^{-1} $C^{=O}-SC_2H_5$

1250 cm^{-1}, 1150 cm^{-1}, 1050 cm^{-1} } substitution meta.

Spectre RMN : 1,20 ppm, triplet, J = 7 Hz, 3 H

2,80 ppm, quadruplet, J_1 = 15 Hz, J_2 = 7 Hz, 2 H - $\underline{SCH_2CH_3}$

3,75 ppm, singulet, 5 H, $-\underline{CH_2}\phi-\underline{OCH_3}$

6,70-7,20 ppm, 4 H aromatiques.

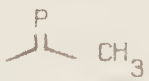
Préparation de phosphorane 20

A 80 ml d'ammoniac liquide distillée sur sodium on ajoute 0,6 g de sodium et quelques cristaux de $Fe(NO_3)_3$. Quand la solution devient gris-noire, on ajoute 6,7g de bromure de triphényléthylphosphonium en poudre. On agite 15 mn et laisse l'ammoniac s'évaporer. 100 ml de toluène sec sont ajoutés et on porte le tout à reflux 20 minutes. On filtre à chaud sous azote et on obtient ainsi une solution de triphényléthylènephosphorane dans le toluène libre de sels.
A cette solution bouillante, on ajoute le thioester 18. La solution rouge devient, au bout de 5 mn, presque incolore et le sel $CH_3CH_2P^+\Phi_3\ S^-\ C_2H_5$ se sépare sous forme d'huile rouge. La solution surnageante est décantée et le solvant est évaporé sous vide. On obtient une huile jaune qui est le phosphorane conjugué 20.

Des essais de cristallisation dans l'acétate d'éthyle décomposent le produit.

Spectre IR :

1520 cm^{-1}

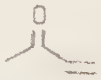
Spectre RMN : 1,68 ppm, doublet, J = 16 Hz 

3,78 ppm, singulet, 3 H $\underline{OCH_3}$

Préparation de la cétone conjuguée 21

Une solution de 0,5 g d'aldéhyde 5 (2 mmoles) et de 2 g de phosphorane 20 (4 mmoles) dans 40 ml de toluène est portée à reflux sous azote pendant 15 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le produit important est séparé par deux filtrations successives sur florisil (éluant éther de pétrole).
On obtient ainsi : 0,790 g de 21, homogène en CCM (Rf = 0,8 éluant EP/Ether 2:1)
Rdt = 96 %.

Spectre IR : 3090 cm^{-1} } $=CH_2$
1640 cm^{-1} }
890 cm^{-1} }

1670 cm^{-1} 

1260 cm^{-1} }
1150 cm^{-1} } substitution méta.
1050 cm^{-1} }

Spectre RMN : 0,68 ppm }
0,80 ppm } Trois méthyles
0,89 ppm } $C_{4\alpha}$ $C_{4\beta}$ et C_{10}

1,75 ppm, méthyle CH_3

3,78 ppm, singulet, 3 H OCH_3

3,98 ppm, singulet, 2 H, $CH_2\phi$

4,52 ppm, } deux singulets, 2 H = CH_2
4,85 ppm }

6,80 ppm, multiplet, 4 H }
} 4 protons aromatiques, 1 proton oléfinique.
7,20 ppm, multiplet, 1 H }

Réduction de la cétone conjuguée 21

Une suspension de 0,250 g de $LiAlH_4$ dans 25 ml d'éther anhydre est portée à reflux pendant deux heures, et puis on laisse décanter le $LiAlH_4$ non dissous. 1 ml de la solution claire surnageante est ajouté à une solution de 0,050 g de cétone 21 dissoute dans 10 ml d'éther anhydre. On laisse 15 mn à température ambiante et on détruit l'excès de $LiAlH_4$ en ajoutant deux gouttes d'eau. La phase éthérée est séparée comme d'habitude et le solvant est évaporé sous vide. On obtient 0,050 g d'alcool 22 pur.

Spectre IR : 3610 cm^{-1} $-OH$

Spectre RMN : 0,68 ppm }
0,80 ppm } trois méthyles, $C_{4\alpha}$ $C_{4\beta}$ C_{10}
0,89 ppm }

1,68 ppm, singulet —\ CH_3

2,73 ppm, 2,85 ppm } doublet, 2 H, ϕ-$\underline{CH_2}$CH -

3,80 ppm, singulet, 3 H, ϕ-$\underline{OCH_3}$

4,22 ppm, triplet, J = 6 Hz, 1 H en C_{15}

4,52 ppm, 4,82 ppm } doublet, $=CH_2$

5,36 ppm, triplet, J = 6 Hz, 1 H —\ $\underline{H}$

6,80 ppm, 7,20 ppm } multiplet, 4 protons aromatiques.

Cyclisation de la cétone conjuguée 21

0,500 g de la cétone 21 dissous dans 2 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés à 20 ml d'acide formique pur, portés préalablement à 0-5°C. On laisse agiter une heure à cette température, puis on verse dans 200 ml d'eau. On neutralise avec K_2CO_3 en poudre et extrait à l'éther. On obtient 0,500 g de produit brut qui est purifié par CCM préparative sur silice(éluant E.P./éther 10:1, 2 élutions Rf = 0,6). On récupère 0,430 g d'huile incolore. Rdt = 86 %.

Spectre IR : 1710 cm^{-1} carbonyle saturé

1260 cm^{-1}, 1150 cm^{-1}, 1050 cm^{-1} } substitution méta

Spectre RMN : 0,85 ppm, 0,90 ppm, 0,93 ppm, 0,96 ppm, 1,10 ppm } singulets non intégrés

3,70 ppm, singulet, 2 H ϕ $\underline{CH_2}$-

3,80 ppm, singulet, 3 H, $\underline{CH_3}$Oϕ

6,80 ppm, 7,20 ppm } 4 protons aromatiques.

Réduction de 26

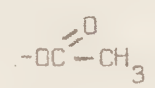
0,500 g de 26 dans 5 ml d'éther anhydre sont réduits par une solution de 0,200 g de $LiAlH_4$ dans 50 ml d'éther anhydre sous azote. La réaction est terminée en deux heures à température ambiante. On obtient 0,500 g d'alcool 27.

Spectre IR : 3590 cm^{-1}

Spectre RMN : 3,80 ppm, multiplet, 1 H

Acétylation de l'alcool 27

A une solution de 0,055 g d'alcool 27 dissous dans 3 ml de pyridine sèche on ajoute 1 ml d'anhydride acétique et on abandonne une nuit à température ambiante. Ensuite, le tout est versé dans l'eau et on extrait à l'éther.
On obtient 0,050 g de l'acétate 28.

Spectre IR : pas de OH
1740 cm^{-1} 

Spectre RMN : 1,95 ppm, singulet, 3 H

2,82 ppm, multiplet, 2 H ϕ-$\underline{CH_2}$

3,80 ppm, singulet, 3 H ϕ-$\underline{OCH_3}$

5,20 ppm, multiplet 1 H

6,80 ppm
7,20 ppm } 4 protons aromatiques

Deshydratation de l'alcool 27

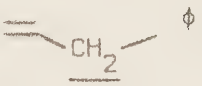
0,450 g d'alcool 27 sont dissous dans 10 ml de pyridine sèche et maintenus à 0-5°C. On ajoute 3 ml de $SOCl_2$ et on laisse à cette température 4 heures. Ensuite, le mélange est versé dans l'eau glacée et extrait à l'éther.
On récupère 0,420 g de produit brut qui est purifié par CCM préparative sur silice (éluant EP/Ether 5:1 - Rf = 0,8).

Spectre IR : pas de OH

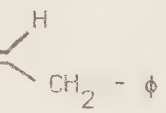
Spectre RMN :

0,87 ppm
0,90 ppm
0,99 ppm
} trois méthyles - $C_{4\alpha}$ $C_{4\beta}$ C_{10}

1,70 ppm, singulet élargi

3,38 ppm, doublet, J = 7 Hz, 2 H 

3,80 ppm, singulet, 3 H, OCH_3

5,32 ppm, triplet, J = 7 Hz, 1 H 

6,80 ppm, multiplet, 3 H
7,20 ppm, multiplet, 1 H
} 4 protons aromatiques.

ooo O ooo

B I B L I O G R A P H I E

1. - G. OURISSON et P. CRABBE,
"Les Triterpènes tétracycliques", Hermann, Paris, 1961

2. - L. FIESER, M. FIESER,
"Steroids", Reinhold Publ. Corp., New-York, 1959

3. - G. STORK, J.E. DAVIES et A. MEISELS
a) J. Amer. Chem. Soc., 81, 5516 (1959)
b) J. Amer. Chem. Soc., 85, 3419 (1963)

4. - E.E. Van TAMELEN et E.J. HESSLER
Chem. Comm., 411 (1966)

5. - E.J. COREY et R.R. SAUERS
J. Amer. Chem. Soc., 79, 3925 (1957)

6. - ESCHENMOSER et Coll.
Helv. Chim. Acta, 40, 1900 (1957)

7. - E.J. COREY, H.J. HESS et S. PROSKOW
a) J. Amer. Chem. Soc., 81, 5258 (1959)
b) J. Amer. Chem. Soc., 85, 3979 (1963)

8. - J.A. BARLTROP, J.D. LITTLEHAILES, J.D. RUSHTON et N.A.J. ROGERS
Tetrahedron Letters, 429 (1962)

9. - E. GHERA et F. SONDHEIMER
Tetrahedron Letters, 3887 (1964)

10. - R.E. IRELAND, D.A. EVANS, D. GLOVER, G.M. RUBBOTOM et H. YOUNG,
J. Org. Chem., 34, 3717 (1969)

11. - R.E. IRELAND et S.C. WELCH
J. Amer. Chem. Soc., 92, 7232, (1970)

12. - R.M. COATES
Tetrahedron Letters, 4143 (1967)

13. - R.E. IRELAND et coll., W.S. JOHNSON et Coll.,
J. Amer. Chem. Soc., 92, 5743 (1970)

14. - G. STORK, S. UYEO, T. WAKAMATSU, P. GRIECO et J. LABOVITZ
J. Amer. Chem. Soc., 93, 4945 (1971)

15. - G. STORK, P. ROSEN, N. GOLDMAN, R.V. COOMBS et J. TSUJI
J. Amer. Chem. Soc., 87, 275 (1965)

16. - L. RUZICKA et J.R. HOSKING
Ann. der Chemie, 469, 147 (1929)

17. - L. RUZICKA, R. ZWICKY et O. JEGER
Helv. Chim. Acta, 31, 2143 (1948)

18. - D.H.R. BARTON dans J.L. SIMONSEN
"The Terpenes", Tome III, page 459, Cambridge (1952)

19. - S. BORY, M. FETIZON et P. LASZLO,
Bull. Soc. Chim. Fr., 2310 (1963)

20. - M. KONE
Thèse 3e cycle, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 1973

21. - P.A. STADLER, A. NECHVATAL, A.J. FREY et A. ESCHENMOSER,
Helv. Chim. Acta, 40, 1373 (1957)

22. - A. ESCHENMOSER, D. FELIX, M. GUT, J. MEIER et D. STADLER
"Ciba Foundation Symposium on the biosynthesis of Terpenes and Sterols", Ed. J. and A. CHURCHILL, Ltd. London (1959).

23. - a) D.J. GOLDSMITH et B.C. CLARK
Tetrahedron Letters, 1215 (1967)
b) D.J. GOLDSMITH et C.F. PHILLIPS,
J. Amer. Chem. Soc., 91, 5862 (1969)

24. - E.E. Van TAMELLEN et R.G. NADEAU
J. Amer. Chem. Soc., 89, 176 (1967)

25. - W.S. JOHNSON,
Acc. of Chem. Research, 1, 1 (1968)

26. - NAVES et Coll.
Bull. Soc. Chim. Fr., 873, (1953)

27. - W. HOFFMANN, H. PASEDACH, H. POMMER et W. REIF
Justus Liebigs Ann. Chem., 747, 60 (1971)

28. - J.R. HOSKING et C.W.BRANDT
Ber., 68, 1311 (1935)
Ber., 69, 780 (1936)

29. - D.B. BIGLEY, J.A. BARLTROP et N.A.J. ROGERS
J. Chem. Soc., 4613 (1960)

30. - L. RUZICKA, H.R. SCHENK, H. CUTMANN et O. JEGER
Helv. Chim. Acta, 35, 817 (1952)

31. - DO KHAC MANH DUC, M. FETIZON et J.P. FLAMENT
Tetrahedron, (sous presse).

32. - L. RUZICKA, H.R. SHENK, O. JEGER
Helv. Chim. Acta, 35, 817 (1952)

33. - E.J. COREY, H.J. HESS et S. PROSKOW
J. Amer. Chem. Soc., 85, 3979 (1963)

34. - M. FETIZON et M. GOLFIER
C.R. Acad. Sci., (C), 267, 900 (1968)

35. - "Org. Synthesis" Collect. Vol. 4, page 327

36. - NYSTROM, BROWN
J. Amer. Chem. Soc., 2549 (1947)

37. - A.W. JOHNSON
"Ylid Chemistry" page 43, Academic Press (1966)

38. - H.J. BESTMANN et H. SCHULZ
Chem. Ber., 95, 2921 (1962)

39. - G.WITTIG et G. GEISSLER
Annalen der Chemie, 560, 44 (1953)

40.a) S. TRIPPETT
"Advances in Organic Chemistry" Vol. 1, page 83 (1960)

40.b) A. MAERCKER
"Organic Reactions", Vol. 14, page 270 (1965)

40.c) H.J. BESTMANN
Bull. Soc. Chim. Fr. 1619 (1971)

41. - L.D. BERGELSON, L.T. BARSUKOV et M.M. SHEMYAKIN
Tetrahedron, 23, 2709 (1967)

42. - J. RENCROFT et P.G. SAMMES
Quart. Rev., 25, 135 (1971)

43. - L.M. JACKMAN et S. STERNHELL
"Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic Chemistry", Pergamon Press, 1969, 2e Ed., page 225

44. - R.B.BATES et D.M. GALE
J. Amer. Chem. Soc., 82, 5749 (1960)

45. - Référence 37, page 45

46. - H.J.BESTMANN
Angew. Chem. Inter. Ed., 4, 645 (1965)

47. - H.J. BESTMANN et H. SCHULZ
Chem. Ber. 92, 530 (1959)

48. - H.J. BESTMANN
Angew. Chem., Intern. Ed. 4, 583 (1965)

DEUXIEME PARTIE

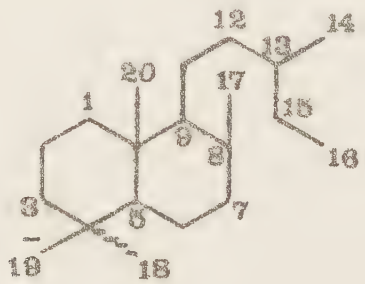
CYCLISATIONS ACIDOCATALYSEES DE LABDADIENES FONCTIONALISES EN C_{15}

I N T R O D U C T I O N

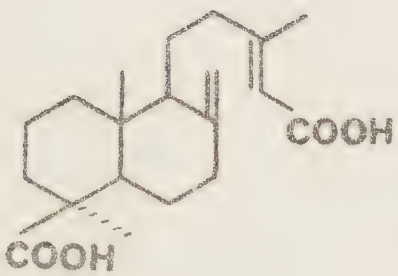
De nombreux diterpènes bicycliques ont été isolés à partir de plantes diverses et leur structure est actuellement bien connue. Les deux séries d'enantiomères 5α- 10β- labdanes et 5β-10α- labdanes sont représentées dans la nature.

On trouve dans la première série des composés qui ont la même configuration que les stéroïdes : acide agathique, manool, etc...

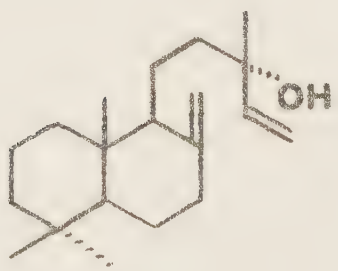
Et dans la seconde : l'acide copalique, l'acide daniellique, etc...



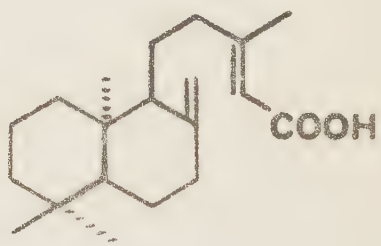
Labdane



Ac. Agathique

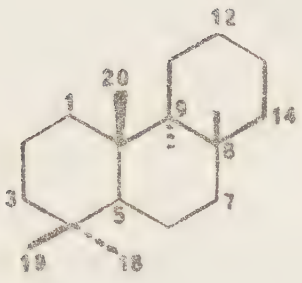


Manool

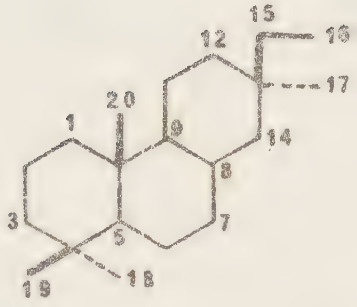


Ac. Copalique

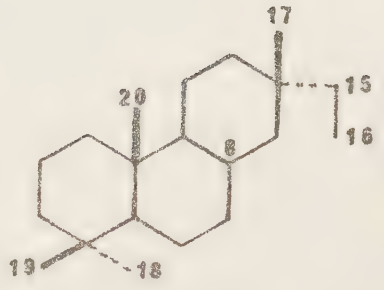
Parmi ces diterpènes bicycliques ceux dont la molécule comporte deux doubles liaisons (réelles ou potentielles) en 1-5 sont susceptibles de se cycliser et de se transformer en diterpènes tricycliques de la série de podocarpane ou de la série de pimarène et isopimarène.



podocarpane



pimarane



isopimarane

Dans cette deuxième partie, nous avons étudié une telle transformation de diterpènes labdadieniques en diterpènes tricycliques.

ooo O ooo

Formation et évolution de labdadiènes *in vivo*

Conformément aux principes de la "Règle biogénétique isoprénique", il est possible de classer l'ensemble des terpènes à partir des précurseurs polyisopréniques acycliques (1). Ainsi le géranylgéraniol I qui contient quatre unités isopréniques a été considéré comme le précurseur de diterpènes polycycliques.

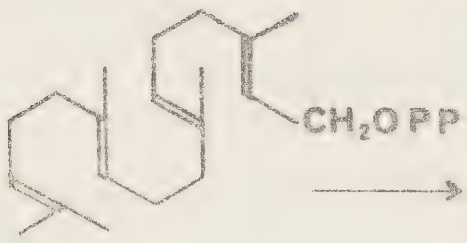
Dans l'hypothèse biogénétique généralement admise pour la formation de diterpènes (1,2), l'un des modes de cyclisation du pyrophosphate de géranylgéraniol I conduit au cation bicyclique II ainsi qu'à son enantiomère. A partir de ces cations tous les diterpènes labdaniques sont formés par des modifications simples.

Le pyrophosphate de labdadienol III et son enantiomère (pyrophosphate de copalol) sont admis comme intermédiaires stables dans le processus biogénétique de diterpènes tri- et tétracycliques.

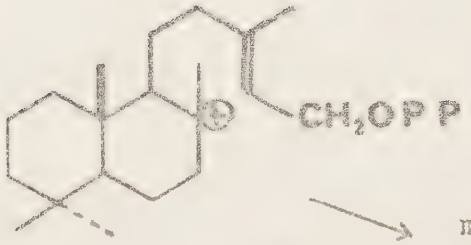
La cyclisation du pyrophosphate III par l'intermédiaire de IV, donne les cations V et VI ou plutôt ses équivalents biologiques. Les espèces V et VI conduisent d'une part aux pimaradiènes et isopimaradiènes, et d'autre part, par une cyclisation supplémentaire, aux cations tétracycliques VII et VIII. Ces cations VII et VIII sont à l'origine des squelettes de diterpènes tetra- et pentacycliques : beyerène, kaurène, atisirène, phylocladene.

Le pyrophosphate d'enantio III évolue de la même manière pour donner les enantio-pimaradiènes et isopimaradiènes, et les enantio-kaurène, beyerène, etc...

Malgré le perfectionnement des méthodes de marquage isotopique qui a permis des études détaillées sur la biosynthèse de stérols (3) peu de travaux ont été effectués sur la biosynthèse de diterpènes. Ceci est le résultat des difficultés rencontrées lors de l'introduction des précurseurs simples de la biosynthèse de diterpènes dans les plantes. Jusqu'à nos jours, les expériences de marquage les plus éloquantes ont été faites sur la biosynthèse de diterpènes qui sont parmi les métabolites de fungi par exemple : Rosenonolactone, Gibberellines, etc...

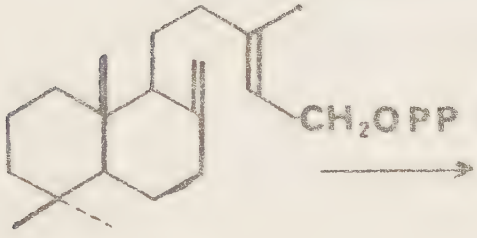


I

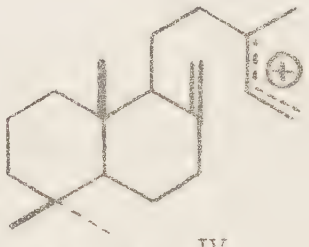


II

manool
sclareol
etc.

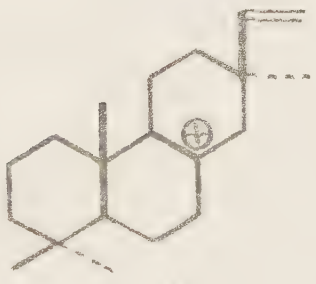


III

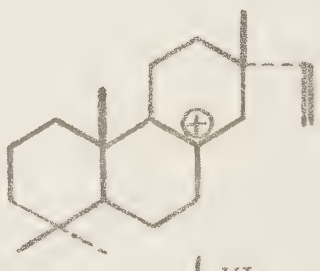


IV

pimaradiènes
rosadiènes

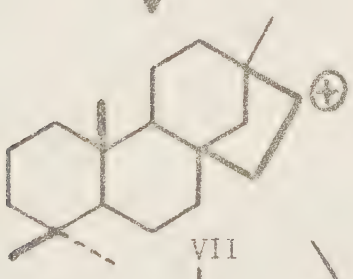


V

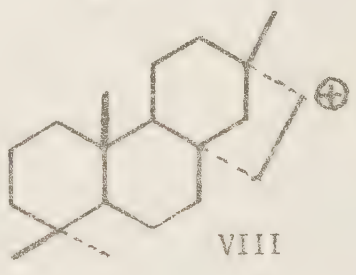


VI

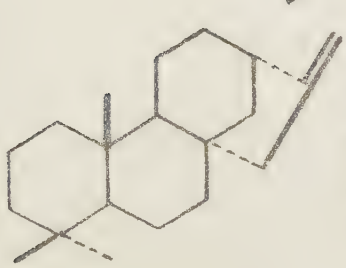
isopimaradiène
rimuène



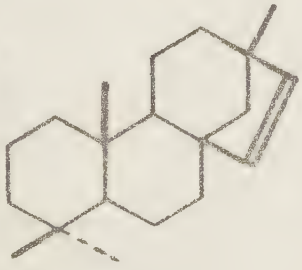
VII



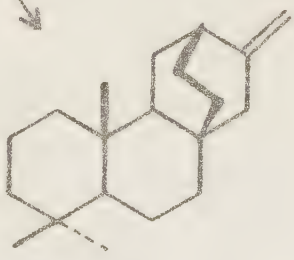
VIII



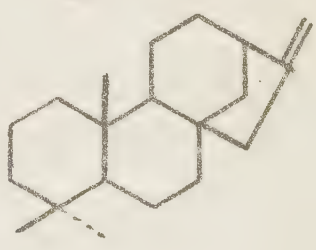
kaurène



beyerène



atisirène

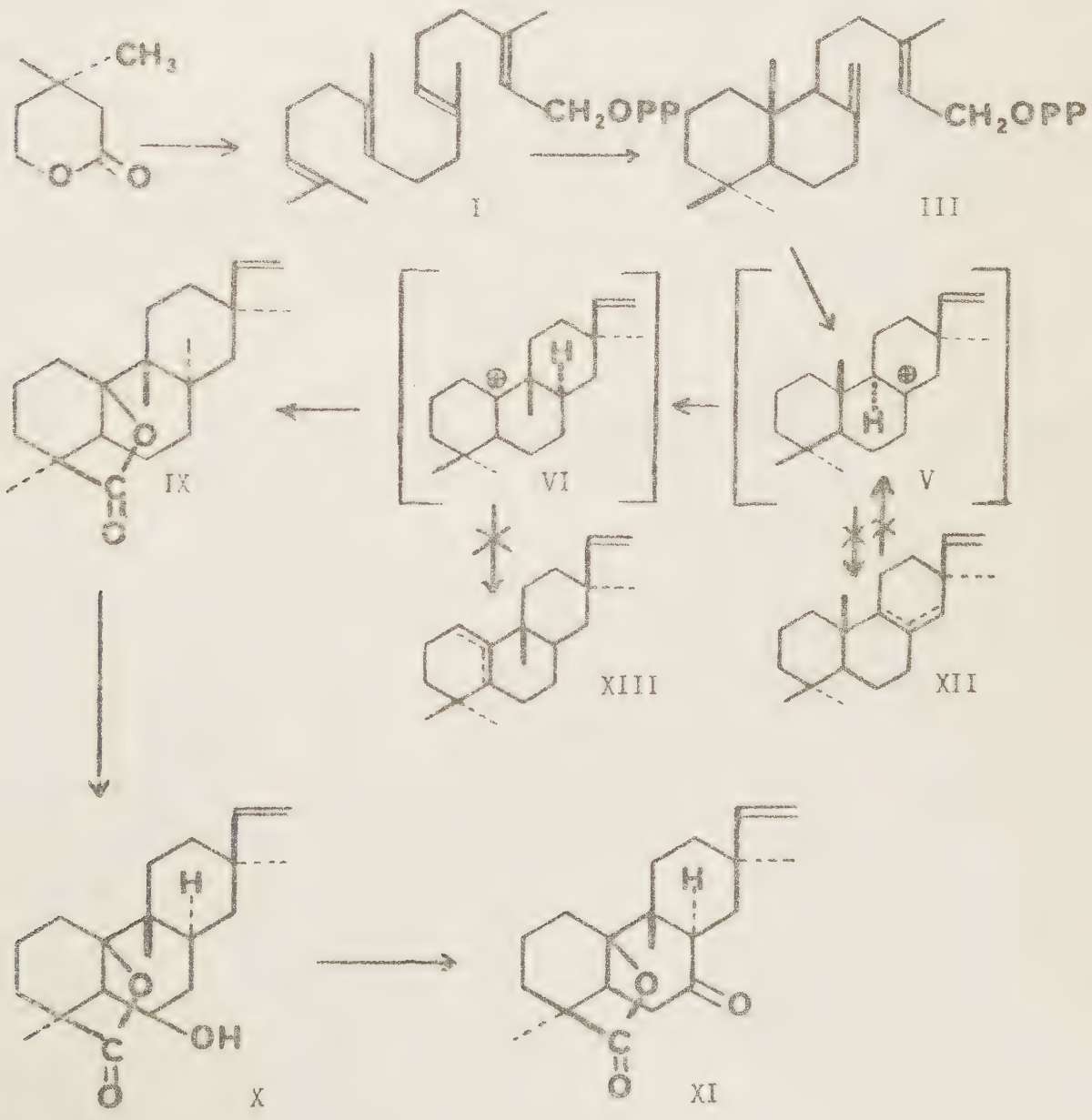


phyllocladène

Biosynthèse de Rosenonolactone

Le schéma biogénétique de la rosenonolactone XI qui a un squelette tricyclique réarrangé, a été élucidé récemment (4). Il comporte trois étapes principales :

1. Formation du pyrophosphate de labdadien-8(17)-13(14)-ol-15 III par l'intermédiaire du pyrophosphate de géranylgéraniol I.
2. Cyclisation et réarrangement de III pour aboutir au squelette rosane IX. Il a été démontré que, dans cette étape la présence de diènes XII et XIII est exclue (4).
3. Oxydations en C_6 et C_7 conduisant à la rosenolactone X et rosenonolactone XI.



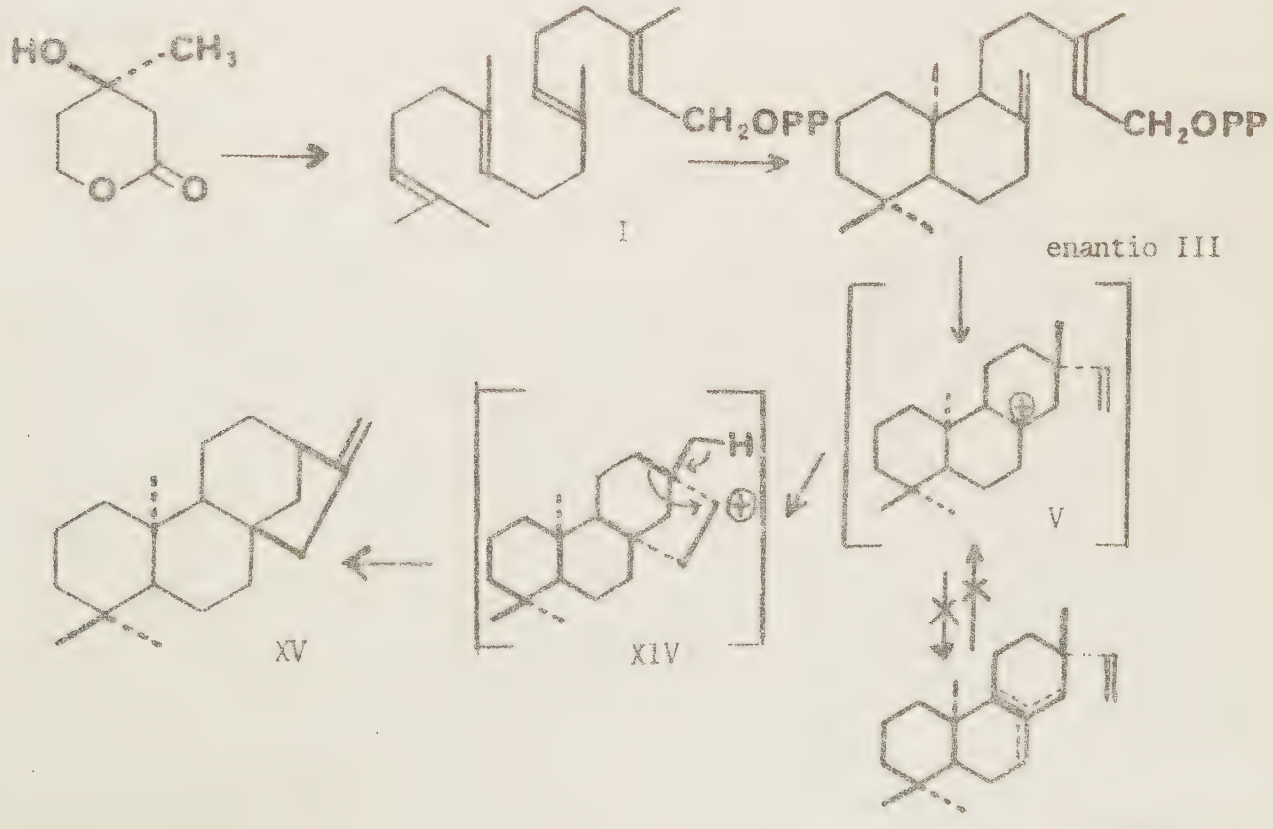
Biosynthèse de Gibberellines

Dans le processus biogénétique de Gibberellines le (-) kaurène XV occupe une place primordiale. Le mécanisme probable de sa formation est le suivant :

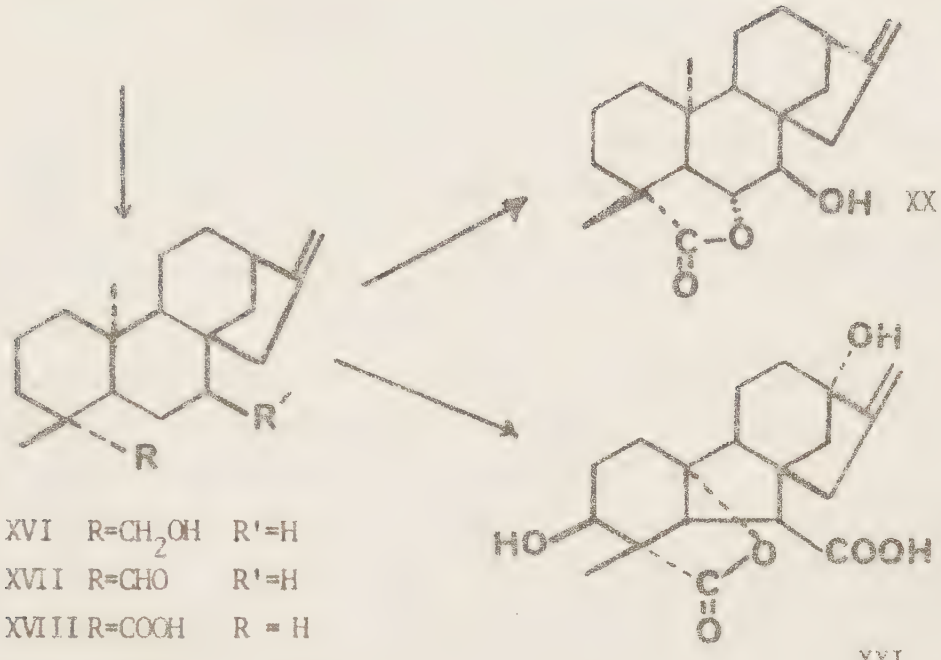
Une cyclisation du pyrophosphate bicyclique III conduit au cation tricyclique V qui, à son tour, donne le cation tétracyclique XIV. Après réarrangement de ce dernier on obtient le (-) kaurène XV.

J.R. HANSON (5,6) a étudié l'incorporation de mevalonolactone spécifiquement marqué au tritium, dans le squelette de (-) kaurène XV. Les résultats de ses études avec les expériences de non incorporation de pimaradiène marqué (6) excluent la présence d'intermédiaires diéniques XII entre le pyrophosphate bicyclique III et le (-) kaurène.

Le (-) kaurène s'oxyde en 19 pour donner successivement l'alcool XVI, l'aldéhyde XVII et finalement l'acide kaurenoïque XVIII (7). Après hydroxylation en 7 le composé XIX peut être transformé soit en kaurenolides (par exemple XX (8)) soit, par rétrécissement du cycle B en Gibberellines XXI (8).



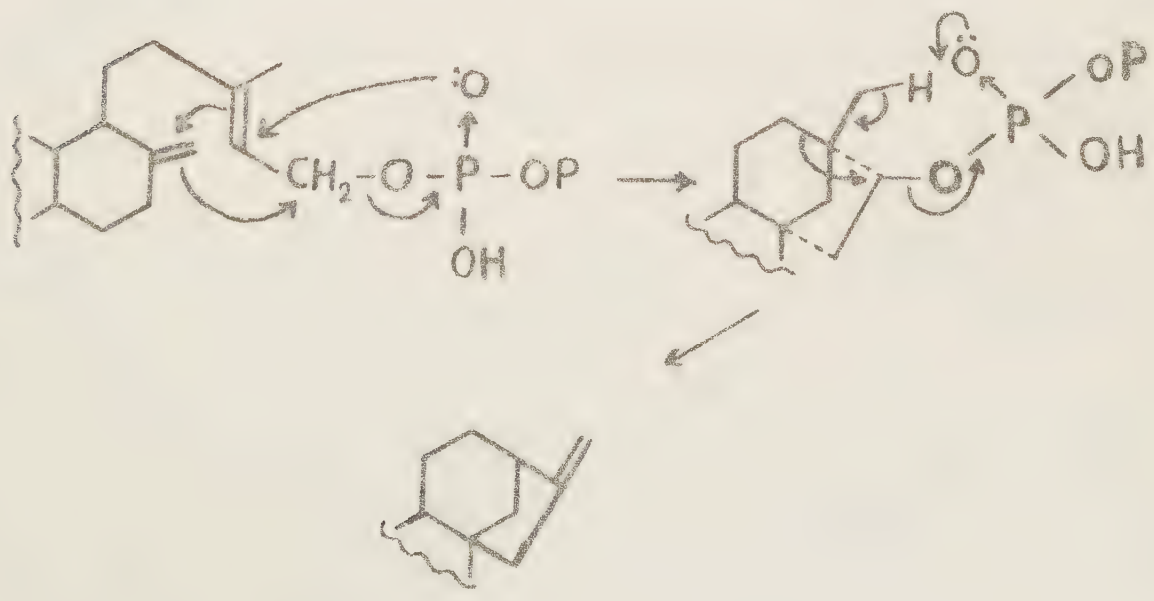
kaurène XV



XVI R=CH_2OH R'=H
XVII R=CHO R'=H
XVIII R=COOH R = H
XIX R=COOH R = OH

Bien que l'existence des pimaradiènes ait été exclue dans les schémas biogénétiques précédemment cités, la formation des carbocations stables (comme les IV et VII) sous forme de complexes enzymatiques, reste possible.

Il existe une autre possibilité envisagée par J.R. HANSON (5). Celle de cyclisation concertée sans apparition de charges sur les molécules. Par exemple :



Cyclisation de Labdadiènes *in vitro*

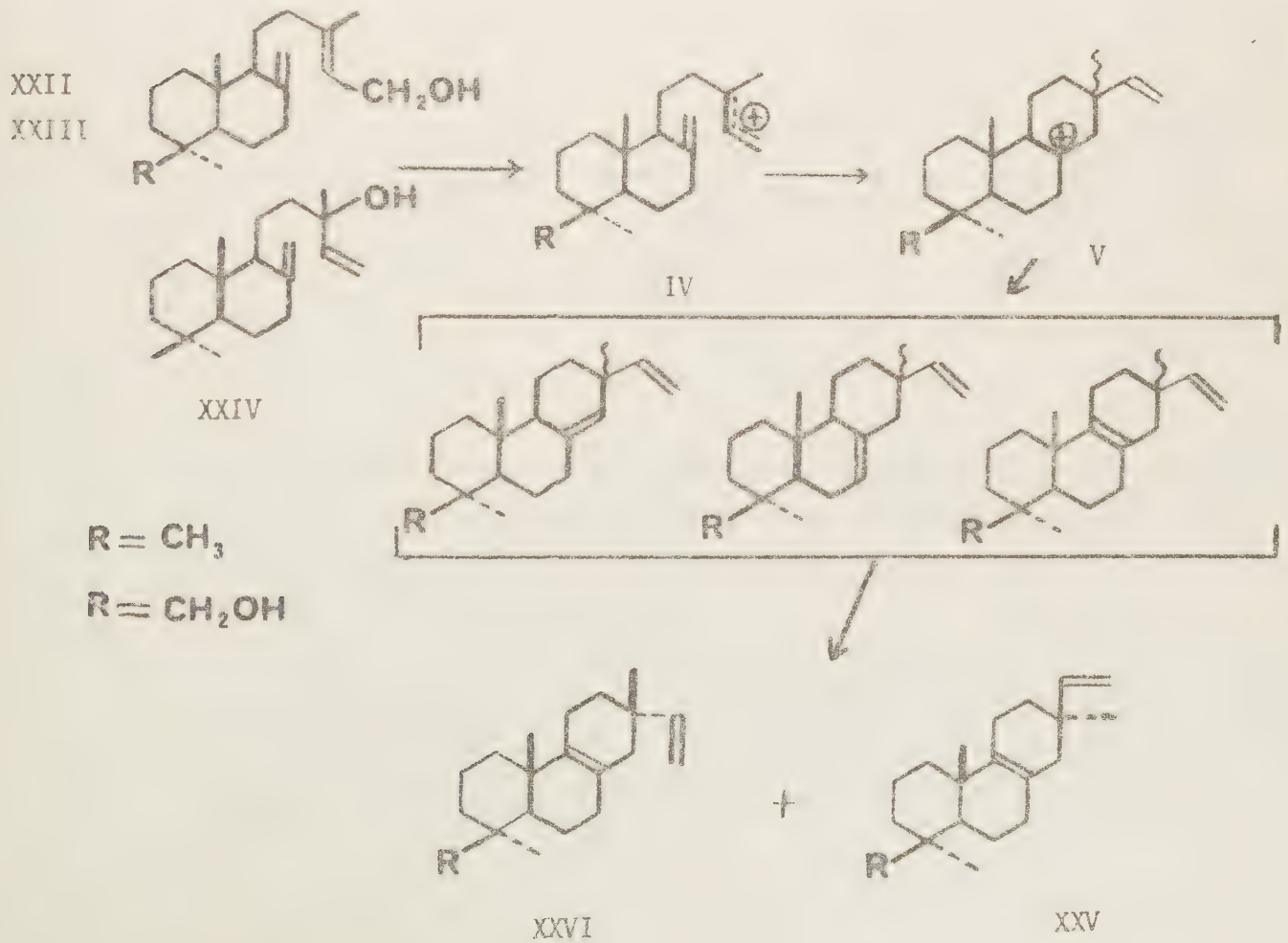
L'importance des cations IV et V dans le schéma biogénétique des diterpènes, a incité plusieurs auteurs à examiner leur évolution in vitro.

Ainsi un certain nombre de cyclisations et de réarrangements du schéma biogénétique ont été imités dans les laboratoires en créant les cations voulus sur des squelettes judicieusement choisis.

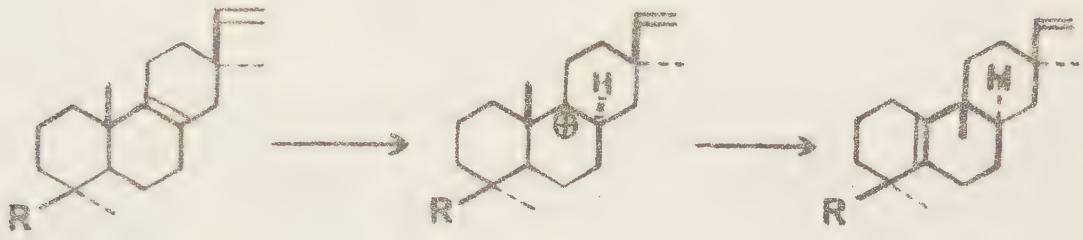
A part le manque de stéréosélectivité (qui, in vivo est assurée par un contrôle enzymatique important) l'évolution de ces cations est souvent parallèle, à celle proposée dans le schéma biogénétique.

Un exemple en est la transformation de labdadienols en pimaradiènes. Les alcools XXII, XXIII et XXIV, traités en milieu acide, conduisent au mélange de pimaradiène XXV et isopimaradiène XXVI (9,10,11,12).

Hall et Oehlschager ont démontré que même si d'autres pimaradiènes (Δ7,15 Δ8 (14),15) se forment au cours de cette cyclisation, ils se transforment facilement en Δ8(9),15 diènes dans le milieu acide où ils se trouvent (13).



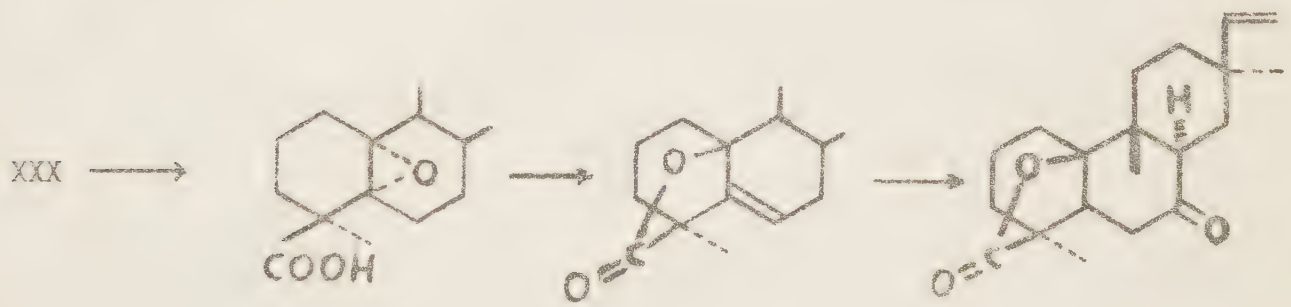
La transformation pimaradiènes-rosadiènes suit aussi un schéma parallèle au schéma biogénétique. Les composés XXVII et XXVIII (12,13) traités en milieu acide se réarrangent pour donner les squelettes rosadiène XXIX et XXX avec un bon rendement.



XXVII R = CH_3
XXVIII R = COOH

XXIX R = CH_3
XXX R = COOH

A partir de l'acide XXX Mc CREADIE et OVERTON (14) ont effectué la synthèse de rosonenolactone XXXI, selon le schéma suivant :



XXXI

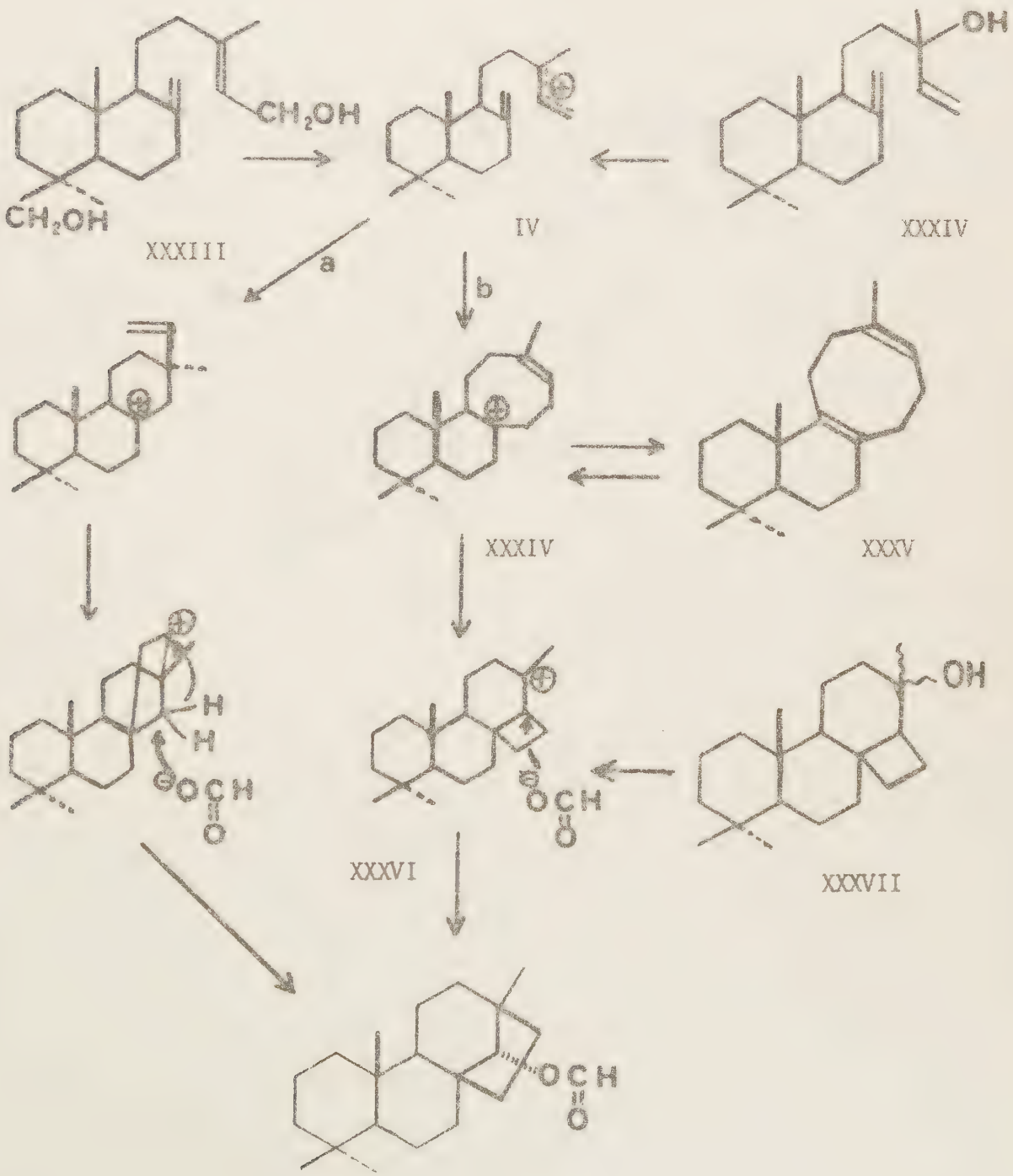
La cyclisation acidocatalysée du manool XXIV et du labdadienol XXXIII donne aussi une petite quantité de formiate d'hybahyle XXXVIII (11,13). On a longtemps pensé que ce squelette tétracyclique était formé comme dans le schéma biogénétique (page 4).

Les expériences de OEHLSCHAGER (15) et WENKERT (16) sur la cyclisation du manool marqué, rendent possible l'hypothèse selon laquelle le produit tétracyclique serait formé (in vitro) par réarrangement du cation cyclooctène XXXIV résultant lui-même de la cyclisation du cation bicyclique IV entre C_{15} et C_{17}.

Deux résultats récents confirment ce mécanisme :

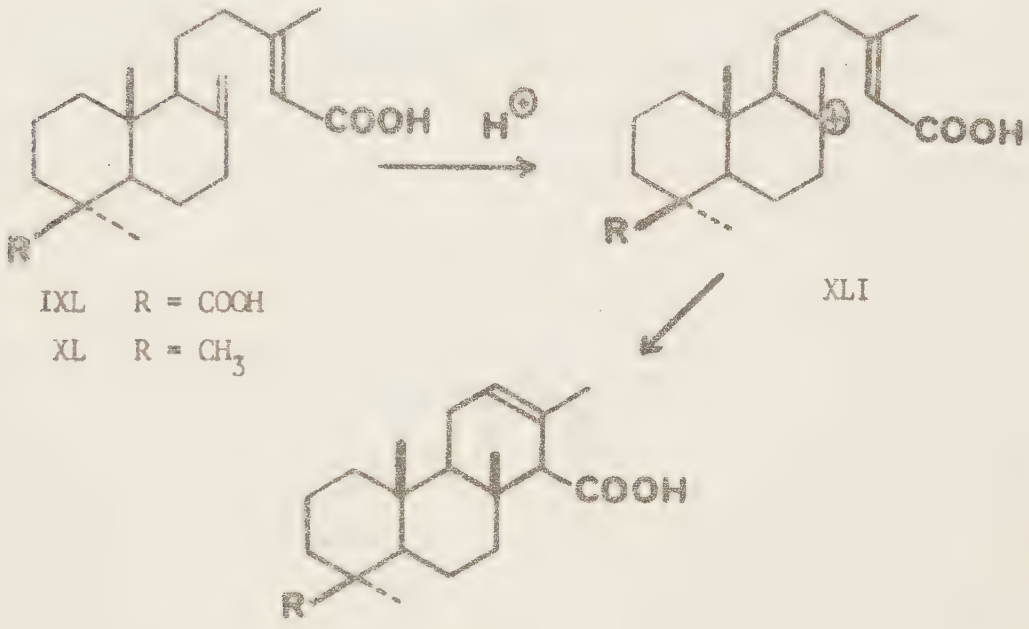
d'une part HALL et OEHLSCHAGER (13) ont isolé lors de la cyclisation du manool, un cyclooctadiène 8,13, le burnabadiène XXXV. Ce composé traité par l'acide formique donne quantitativement le formiate d'hybahyle XXXVIII.

d'autre part, l'alcool XXXVII préparé dans notre laboratoire, traité par l'acide formique est transformé quantitativement en XXXVIII (17).



XXXVIII

Si la formation du carbocation IV sur un squelette labdadiénique est défavorisée, on observe une cyclisation inverse. C'est le cas des acides agathiques IXL et anticopelique XL. Ces composés traités en milieu acide se protonent d'abord sur la double liaison Δ8(17) et conduisent *via* le cation XLI au squelette podocarpane-8β méthyle XLII (18).



IXL R = COOH
XL R = CH_3

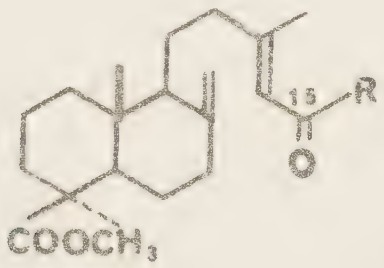
XLI

XLII

ooo O ooo

RESUME DE NOS TRAVAUX

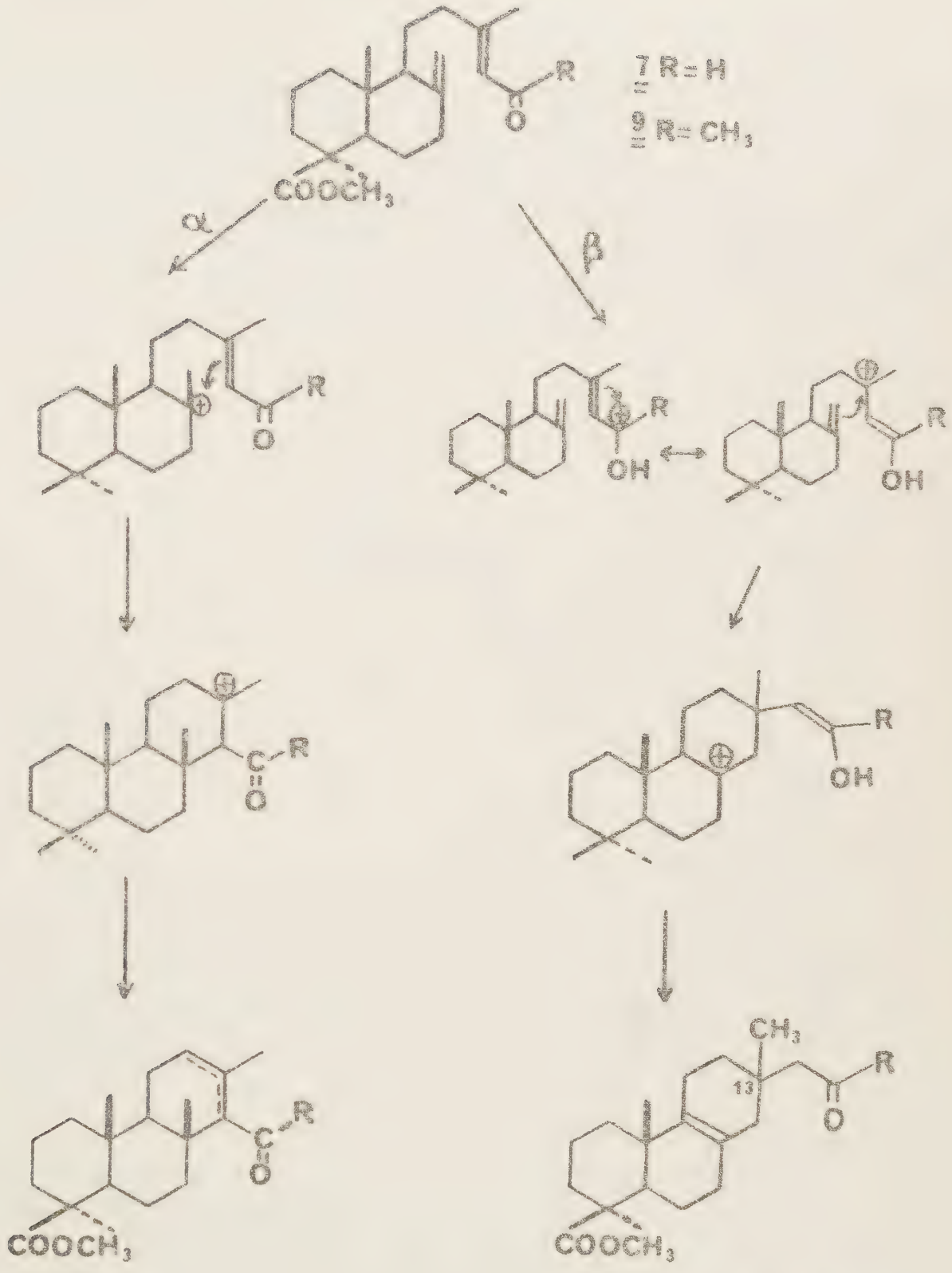
De notre côté, nous avons étudié la cyclisation de labdadiènes ayant un groupe carbonyle en 15. Nous avons synthétisé le labdadienal-15 7 et la méthyle labdadiénone-15 9 à partir de l'acide agathique, et nous avons étudié la structure des produits obtenus en les traitant en milieu acide.



7 R = H

9 R = CH_3

La cyclisation en milieu acide de ces composés, a priori, peut se faire selon deux mécanismes différents: Soit par protonation de la double liaison Δ8(17) qui conduirait selon le schéma α à un squelette $_{8}\beta$ méthyle podocarpane 10, Soit par protonation du système conjugué Δ13(14) céto 15 qui conduirait selon le schéma β au squelette pimarique avec une fonction carbonyle en C_{16} 11 et 12.



10

11 13 β CH_3 R = H

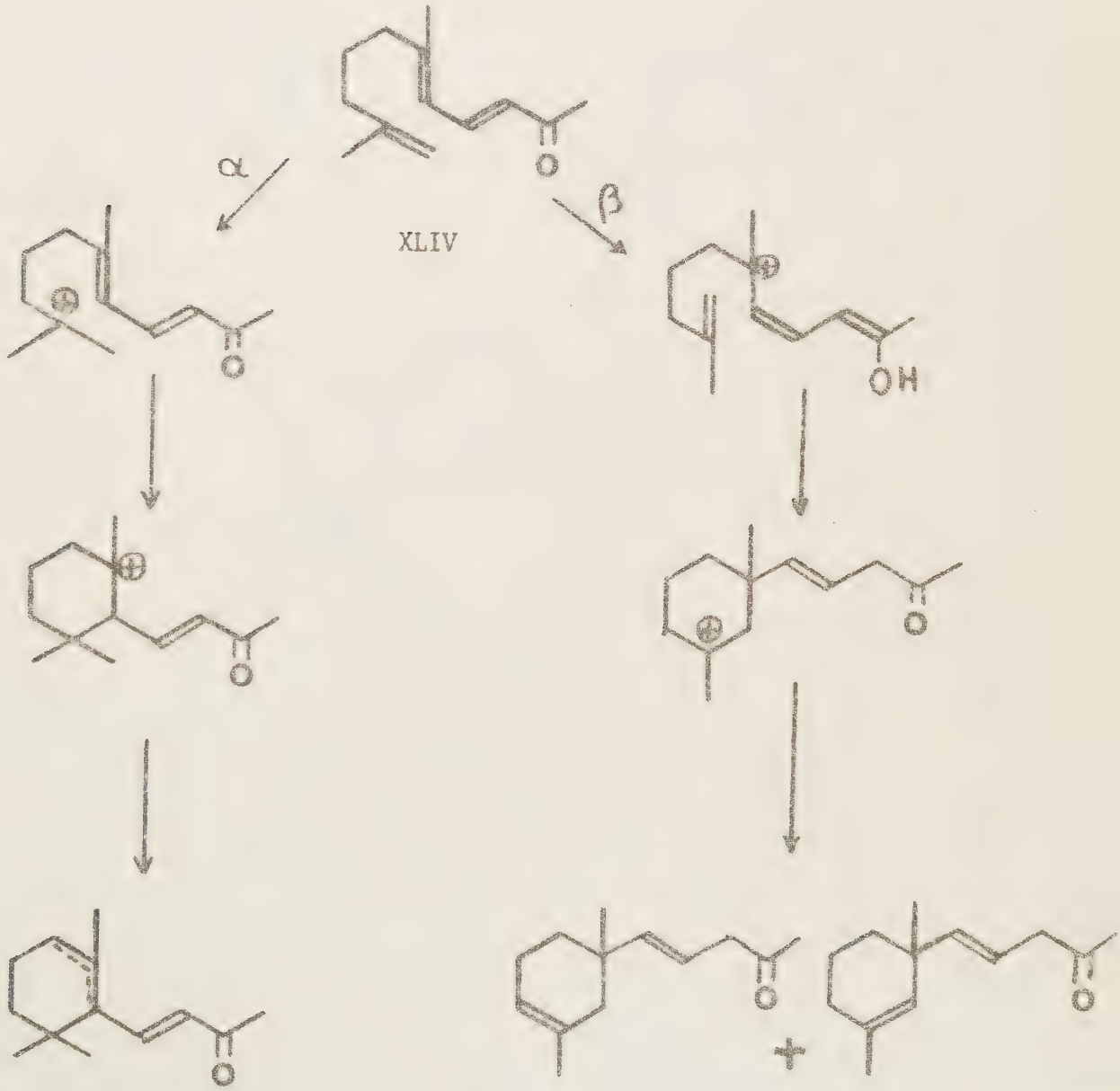
12 13 α CH_3 R = H

25 13 β CH_3 R = CH_3

26 13 α CH_3 R = CH_3

Ces deux mécanismes ont été mis en évidence par une équipe des Laboratoires de BADISHEN ANILIN & SODA FABRICK, lors d'une étude sur la cyclisation du diméthyl-6,10 undecatien-3,5,10 one-3 XLIV (19).

Ce composé traité par l'acide sulfurique aqueux où l'acide phosphorique donne quantitativement un mélange d'α- et β-ionone XLV et XLVI selon le mécanisme α. Le même composé traité par l'acide formique, conduit à un mélange de produits XLVII et XLVIII, selon le mécanisme β.

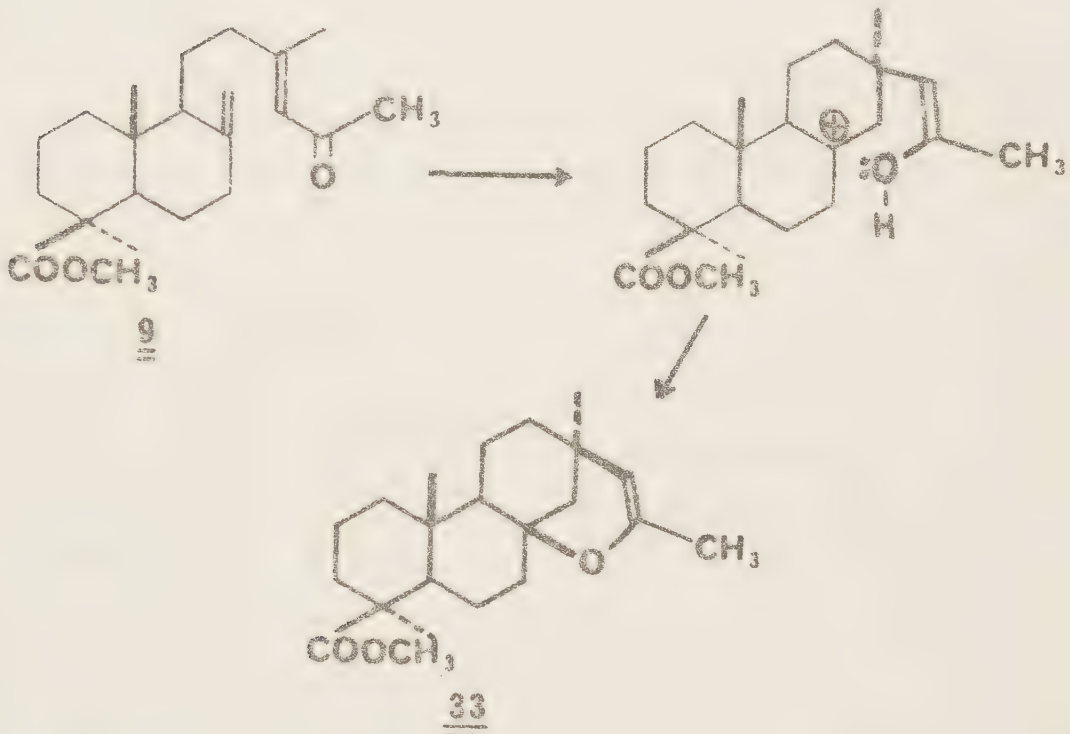


XLV α-ionone
XLVI β-ionone

XLVII XLVIII

Nos expériences de cyclisation de l'aldéhyde 7 n'ont permis de mettre en évidence, que les deux pimarènes épimères en 13, 11 et 12.

Lors de la cyclisation de la méthyle-cétone 9, à part les deux pimarènes 25 et 26, nous avons isolé un troisième produit auquel nous avons attribué la structure 33. Ce composé peut être formé selon le mécanisme suivant :

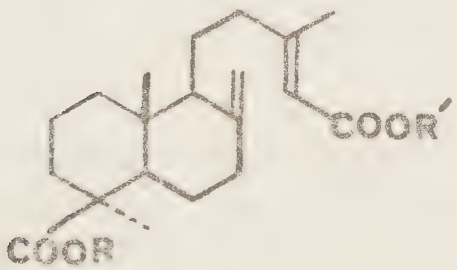


Synthèse du Labdadienal 7 et de la Labdadienone 9

L'acide agathique 1 est extrait de la gomme "Copal Manille" selon une méthode décrite par RUZICKA (20) et modifiée dans notre laboratoire (21).

Le diméthylester 2 est obtenu par méthylation de l'acide agathique cristallisé, soit par le diazométhane, soit par le sulfate de méthyle avec un excellent rendement.

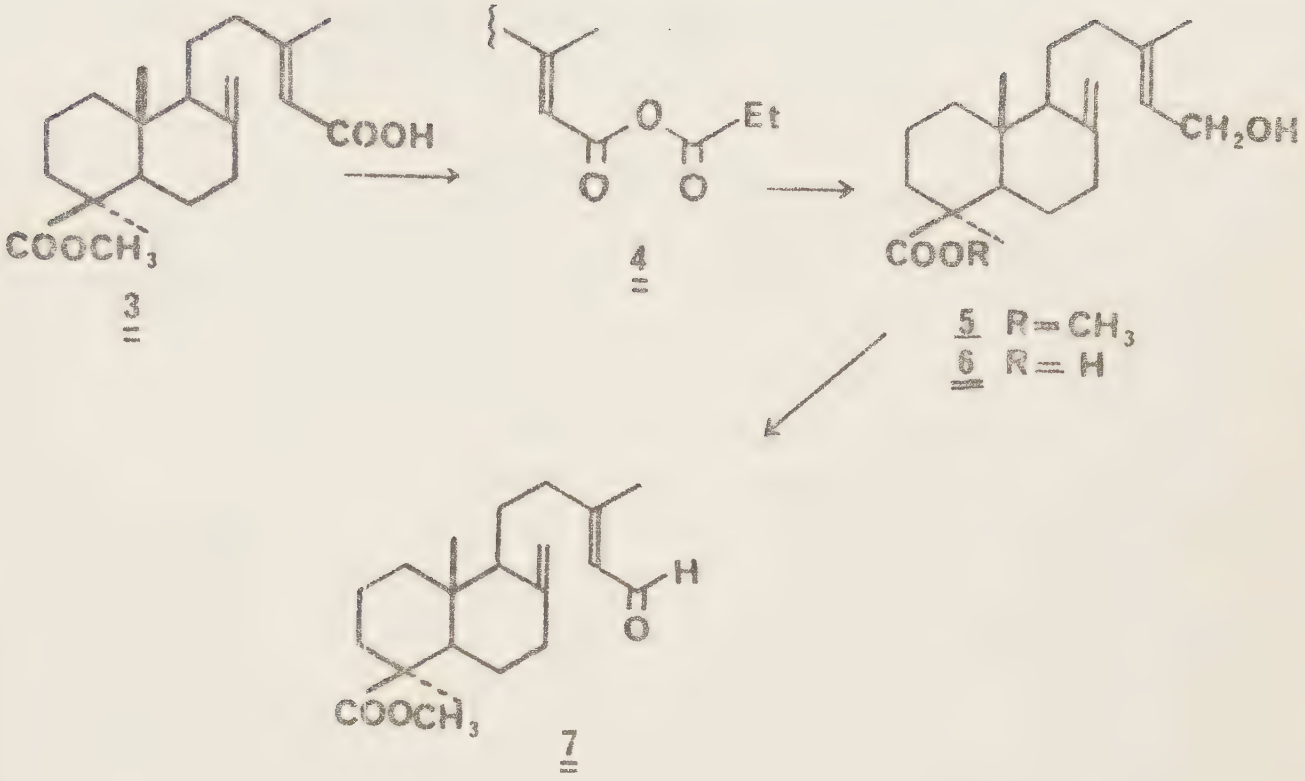
Le traitement de ce diester par une solution éthanolique de soude à reflux donne le monoester 3. Le groupement ester axial en 4 est très encombré et il n'est pas attaqué par la soude dans ces conditions (23).



1 R=R'=H
2 R=R'=CH$_3$
3 R=CH$_3$, R'=H

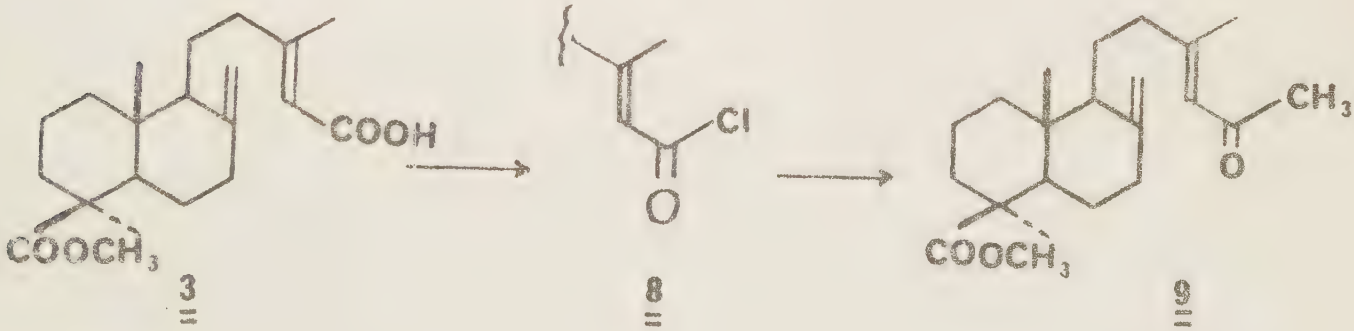
Le monoester 3 traité par le triéthylamine et le chloroformiate d'éthyle conduit à l'anhydride mixte 4, qui à son tour est réduit par le borohydrure de sodium dans le THF pour donner uniquement l'alcool allylique 5 (14). Cet alcool n'est autre que le méthylester de l'acide isocupressique 6.

L'isocupressate de méthyle 5 est oxydé quantitativement en aldéhyde 7 par le carbonate d'argent dans le benzène à reflux (23).



D'autre part, le monoester 3 traité par le chlorure d'oxalyle dans le benzène à froid, donne le chlorure d'acide 8 qui est ajouté à une solution de diméthylecadmium dans l'éther (24).

Après chromatographie sur colonne de florisil, on isole la méthyle cétone 9 avec un rendement de 35 %.



Cyclisation du Labdadienal-15

La cyclisation de l'aldéhyde 7 effectuée dans l'acide formique pur à la température ambiante, conduit quantitativement à un mélange de deux produits. La séparation de ce mélange, qui s'est avérée très difficile, est faite par chromatographie sur plaques de silice. Chaque produit constitue approximativement 50 % du mélange. Le produit le plus élué est obtenu sous forme d'huile, tandis que le produit le plus polaire est cristallisé.

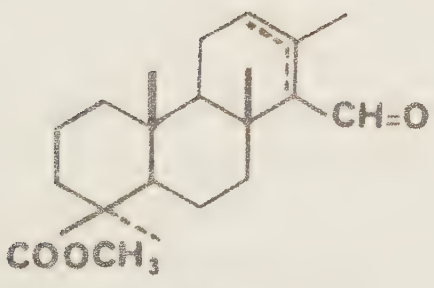
Les deux produits présentent en IR une absorption très intense à 1730 cm^{-1} et une autre à 2730 cm^{-1}, caractéristique d'un groupement aldéhyde saturé.

On observe sur leur spectre de RMN :

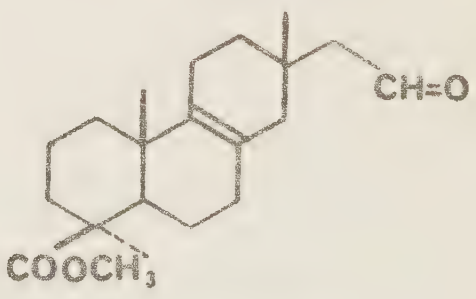
Un proton sous forme de triplet à 9,90 ppm ; deux protons sous forme de doublet à 2,28 ppm ; trois méthyles tertiaires et à 3,70 ppm le méthyle du groupe ester en 4.

Parmi les structures attendues 10, 11 et 12, la première est à éliminer. Une telle structure devrait présenter en RMN trois méthyles tertiaires et un, porté par une double liaison ; un proton aldéhydique sous forme de doublet (si Δ12(13)) ou sous forme de singulet (si Δ13(14)).

Par contre, les structures 11 et 12 sont compatibles avec les données spectrales citées ci-dessus.



10



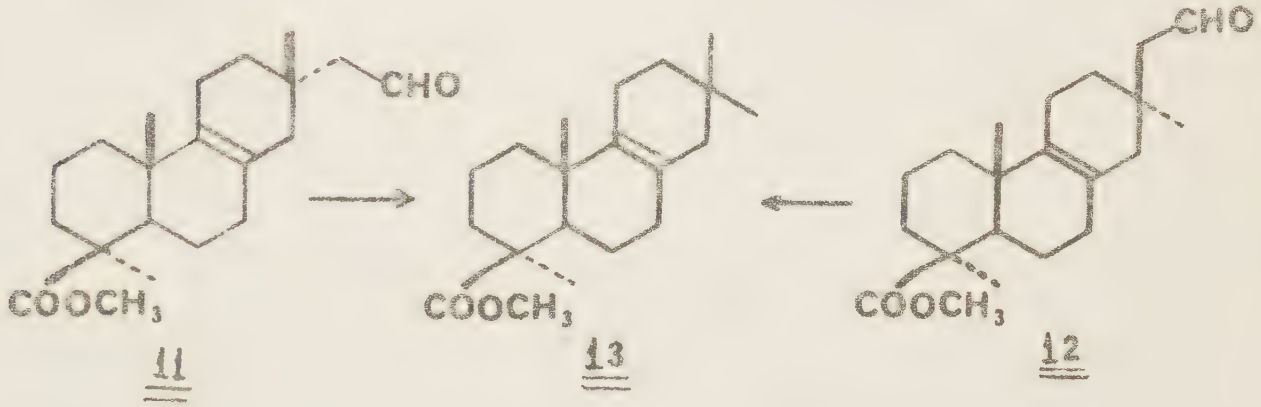
11 13β Me

12 13α Me

Le fait que nous ayons isolé deux produits dont les spectres RMN sont presque superposables, à l'exception du déplacement chimique d'un des trois méthyles tertiaires (0,07 ppm de différence) nous a amené à supposer qu'il s'agissait de deux pimarènes 11 et 12 épimères en C_{13}.

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons décarbonylé les deux aldéhydes obtenus. Une telle réaction sur les composés 11 et 12 conduit au système diméthyles 13,13 qui est symétrique. Donc si notre hypothèse est correcte et s'il n'existe aucune autre différence entre les deux molécules on doit obtenir le même composé 13.

La décarbonylation fut effectuée par le complexe de tris-triphénylphosphine-chloro-Rhodium, dans le benzène à reflux (25). Les produits obtenus de chacun de deux aldéhydes sont identiques. Ils ont le même point de fusion et le point de fusion du mélange est sans dépression notable. Ils ont le même (α) et leurs spectres IR et RMN sont superposables.

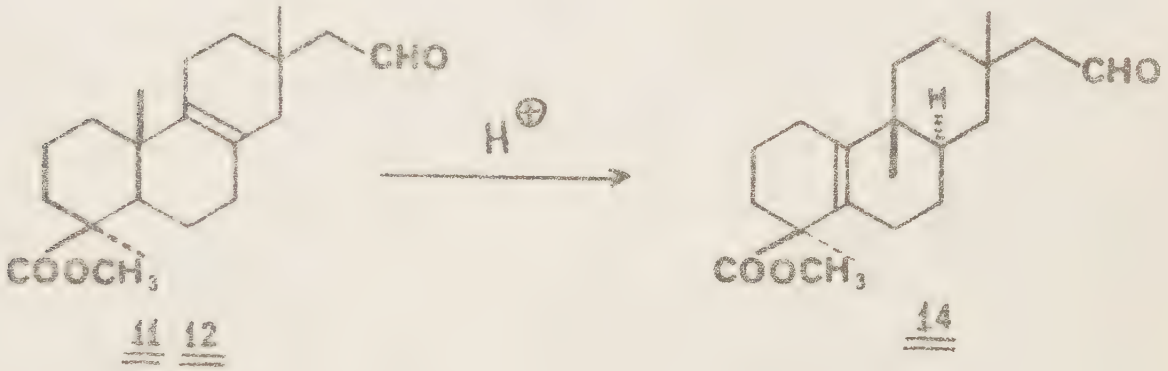


11 13 12

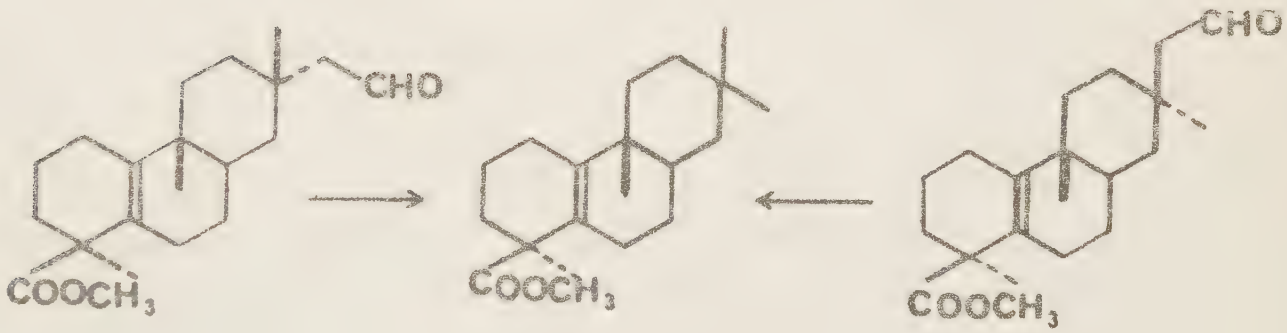
Pour déterminer sans ambiguïté la stéréochimie de chacun des deux aldéhydes, nous avons effectué la synthèse du méthyle-isopimarèn-8(9)-al 16 oate 19 11 d'une autre façon. Ainsi une comparaison des spectres IR et RMN nous a permis d'identifier le produit le moins polaire au méthyl-isopimaren -8 (9)-al 16 oate-19 11. Donc le produit le plus polaire (obtenu sous forme de cristaux) est son épimère en C_{13} c'est-à-dire le méthyl-pimaren-8 (9)-al 16-oate 19 12.

La synthèse du composé 11 selon un autre schéma était nécessaire non seulement pour la détermination de la stéréochimie en C_{13} mais aussi

pour confirmer que ces composés avaient bien un squelette pimarène. Dans le milieu acide de la réaction les pimarènes 11 et 12 obtenus, pourraient en effet se réarranger en rosènes 14 (12,13). Une telle structure est en accord non seulement avec les données spectrales des produits obtenus mais aussi avec l'expérience de décarbonylation déjà citée.

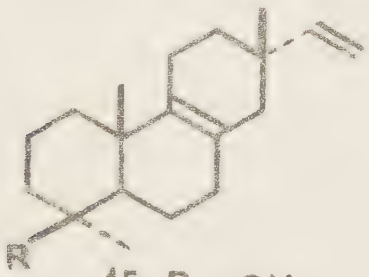


11 12 14



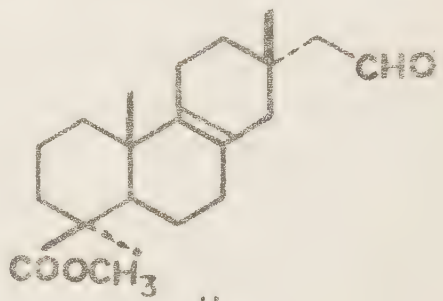
Synthèse totale du méthyl-isopimaradiène-8(9) 15, oate 19 et du méthyl-isopimarène-8 (9), al-16, oate 19.

Pour synthétiser le méthyl-isopimaradiène 8 (9) 15-oate 19 21 et le méthyl-isopimarène 8 (9), al-16 oate-19, 11 nous avons suivi un schéma réactionnel élaboré dans notre laboratoire pour la synthèse de l'isopimaradiène-8 (9),15 15 (26) (sandaracopimaradiène 8 (9),15).



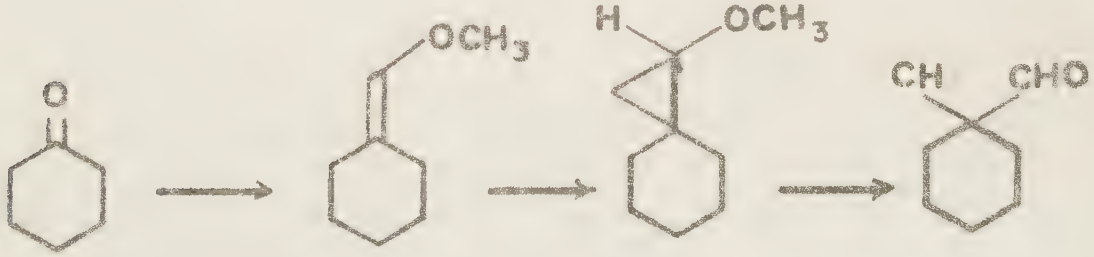
15 R = CH_3

21 R = $COOCH_3$



11

La synthèse de l'isopimaradiène 8 (9),15 15 ainsi que notre synthèse sont l'application d'une nouvelle méthode de méthylation stéréospécifique en α d'un carbonyle, étudié par E. WENKERT, dans le cas de cyclohexanones (27). Cette méthode consiste à former un cyclopropane sur la double liaison de l'éther d'enol du carbonyle et à ouvrir ce cyclopropane en milieu acide.

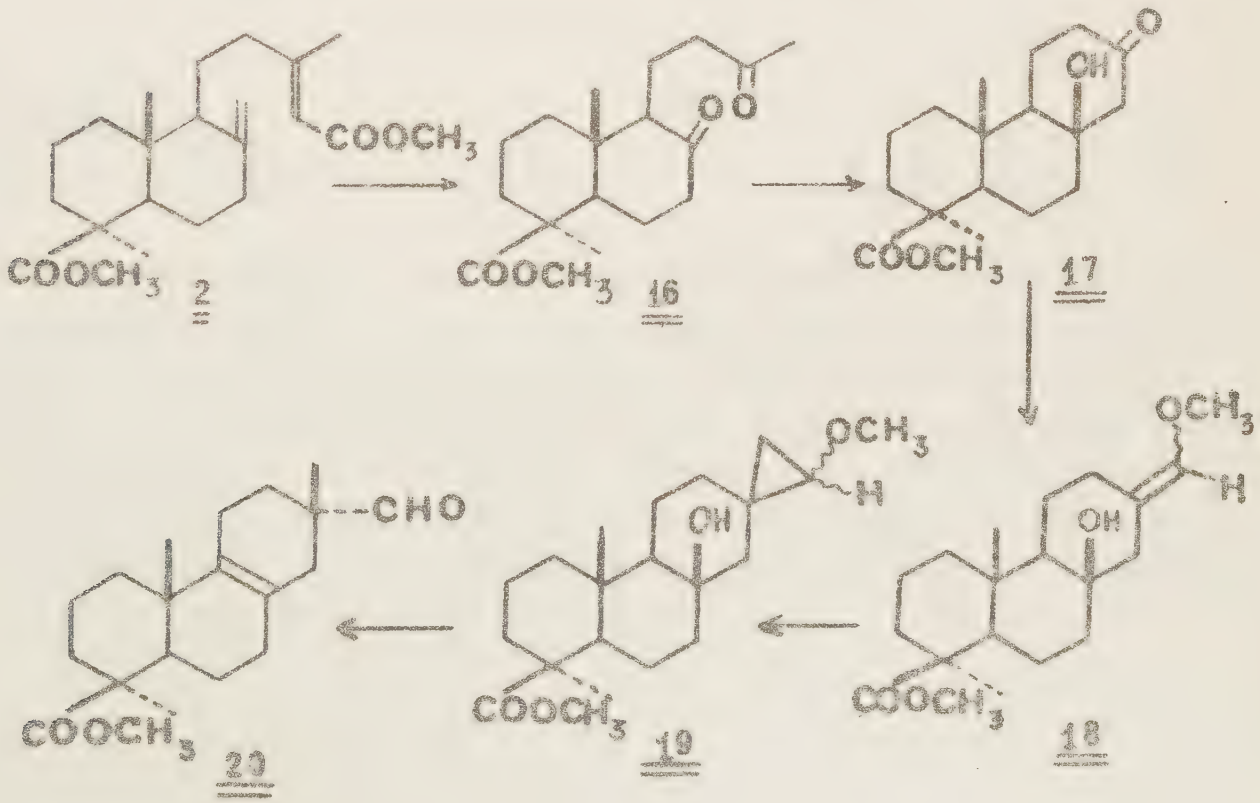


Dans notre cas, cette série de réactions est effectuée sur le cétol 17, lui-même obtenu par dégradation de l'acide agathique 1 (28). Etant donné que la synthèse totale de l'acide agathique a été effectuée récemment dans notre laboratoire (29), la synthèse des composés 11 et 21, constitue une synthèse totale de ceux-là.

L'ozonolyse d'agathate de méthyle 2 et la cyclisation de la dicétone obtenue 16, dans l'éthylate de sodium et l'éthanol à 0°C, conduit uniquement au cétol 17 qui précipite au fur et à mesure de sa formation (28).

Le traitement de ce cétol 17 par le triphénylméthoxyméthylènephosphorane (30) donne l'éther d'énol 18. On obtient probablement un mélange de composés cis et trans. En CCM on voit deux taches accolées et en RMN, on observe deux pics à 3,52 ppm et 3,56 ppm qui pourraient correspondre aux protons du groupe méthoxy de chaque isomère.

Une réaction de Simmons-Smith (31) avec l'iodure de méthylène et le diéthylzinc (32) conduit quantitativement au méthyléther du cyclopropanol 19. Le produit obtenu (sous forme d'huile) est homogène en CCM mais il est probablement un mélange de deux isomères, qui correspondent aux isomères cis et trans de la double liaison du composé 18. Nous lui avons attribué la stéréochimie 8 β cyclopropane en nous basant sur la stéréochimie 8β -OH du cétol 17.



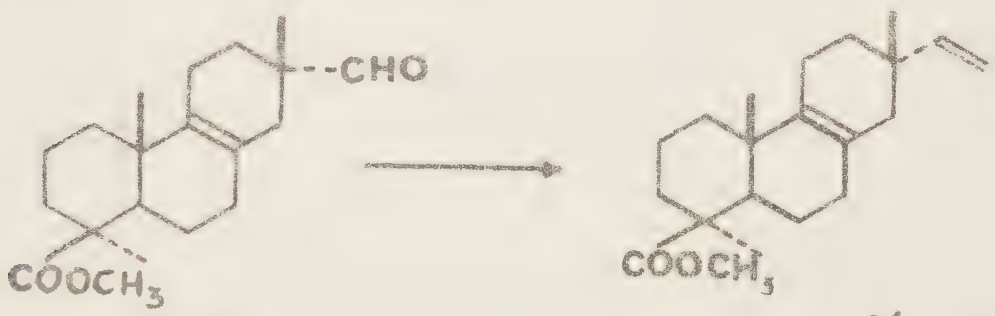
Il a été démontré qu'un groupe hydroxyle en position allylique ou homoallylique, oriente l'introduction d'un cyclopropane en cis par rapport à cet hydroxyle (33). La suite des réactions va confirmer cette stéréochimie.

Traitement du composé 19 par l'acide chlorhydrique dans l'acétone, d'une part, déshydrate l'alcool en 8 ; il se forme ainsi la double liaison Δ8(9). D'autre part, ouvre le cyclopropane pour donner l'aldéhyde 20. Au cours de cette réaction, une quantité importante de produits de condensation de l'acétone sont formés.

Le seul produit de nature terpénoïde isolé par CCM est l'aldéhyde 20, avec un rendement de 50 % à partir de 19.

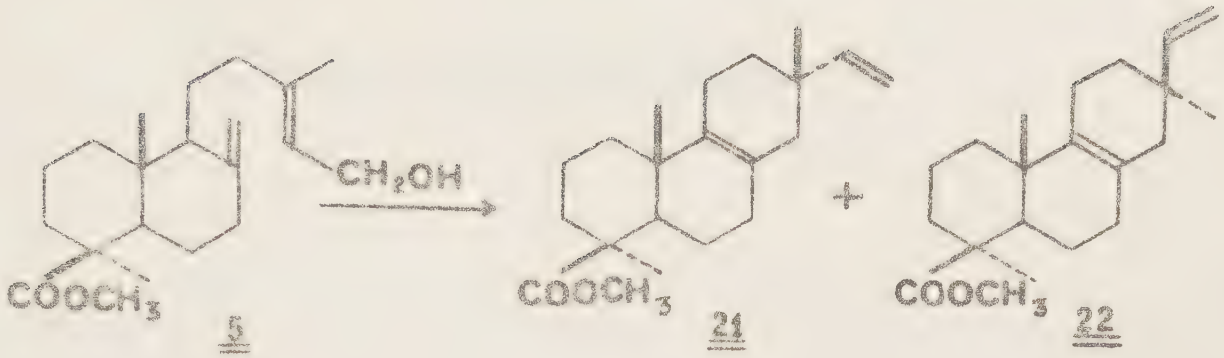
La structure globale de ce produit est en accord avec ses spectres IR, RMN, et masse.

Pour déterminer la stéréochimie en C_{13} de l'aldéhyde 20 nous l'avons transformé en méthyl-isopimaradiène 8 (9),15-oate 19 21 par une réaction de Wittig avec le triphénylméthylène phosphorane et nous avons regardé les empreintes des protons vinyliques de 21 sur le spectre de RMN.



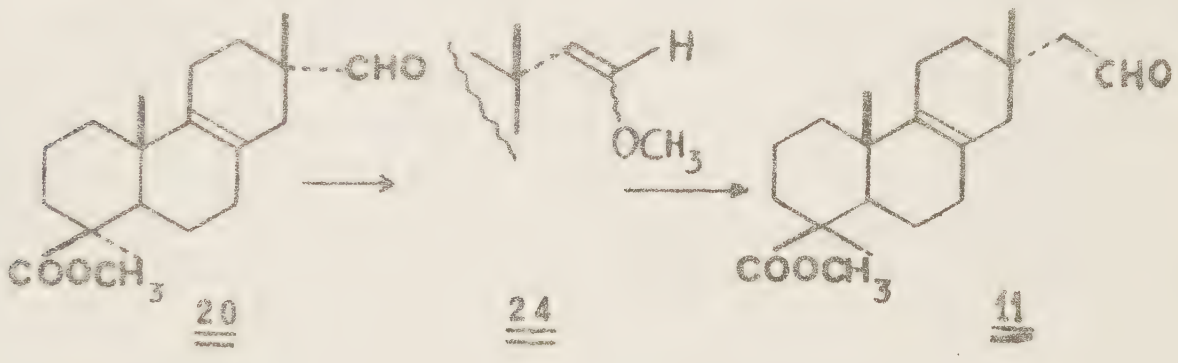
20 21

EDWARDS et ROSICH ont remarqué que les empreintes des protons vinyliques des pimaradiènes 8(9),15 en RMN, sont caractéristiques de la configuration en C_{13}(10). Une comparaison de notre spectre RMN avec les spectres publiés par ces auteurs, montre que nous avons le composé 21. D'autre part, une comparaison des spectres IR et RMN de notre produit avec les spectres de deux épimères 21 et 22 séparés par Mc CREADIE et OVERTON (lors de la cyclisation acidocatalysée de l'isocupressate de méthyle 5 (14) a confirmé la stéréochimie méthyl-13β vinyl-13α de notre produit.



Une fois la stéréochimie de l'aldéhyde 20 déterminée, nous avons continué la synthèse pour obtenir finalement le méthyl-isopimarène-8 (9) al-16, oate-19 11.

L'aldéhyde 20 traité par le triphénylméthoxyméthylène phosphorane donne l'éther d'enol 24 qui à son tour est traité par une solution saturée d'acide perchlorique dans l'éther (30). Après séparation en CCM nous avons obtenu l'aldéhyde 11 avec un rendement de 24 %.



Le méthyl-isopimarène-8(9), al-16, oate-19 11 ainsi obtenu, est comparé aux deux aldéhydes obtenus par cyclisation du labdadiènal 7, et il s'est avéré identique au produit le moins polaire. Ils ont le même Rf en CCM et leurs spectres IR et RMN sont superposables.

Ayant démontré que les deux aldéhydes obtenus du 7 étaient bien épimères en 13, on en déduit que le composé le plus polaire est le méthyl-pimarène-8 (9), al-16, oate-19 12.

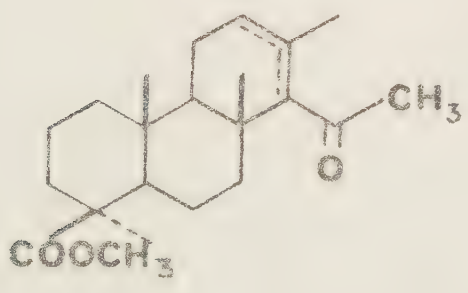
Cyclisation de la méthyl-labdadienone-15

La cyclisation de la méthyle cétone 9 est aussi effectuée dans l'acide formique pur, à la température ambiante. Immédiatement après l'addition de l'acide formique, apparait un produit moins polaire que le produit de départ, qui à la fin de la réaction (3 heures) est isolé avec un rendement de 23 %. Sa structure sera examinée plus loin.

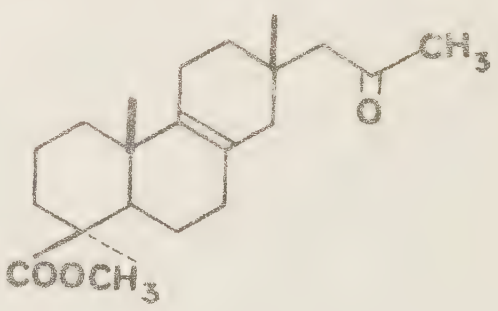
Nous avons isolé aussi deux autres produits qui forment un mélange dans les proportions 1/1,5 où le produit le plus polaire est majoritaire. La séparation de ce mélange est faite par chromatographie sur couche mince de silice.

Les spectres IR et RMN de ces deux produits sont presque superposables. En IR ils présentent une forte absorption carbonyle à 1725 cm^{-1}, et en RMN trois méthyles tertiaires, un méthyle en α du carbonyle à 2,13 ppm et un singulet à 2,30 ppm qui correspond à deux protons (les protons en C_{15}). La seule différence est le déplacement chimique d'un des trois méthyles tertiaires ($\Delta\varepsilon$ = 0,07 ppm).

Ces données spectrales sont en accord avec les structures 25 et 26 provenant d'une cyclisation selon le schéma B (page 63). La structure 10 est à nouveau éliminée. Un tel composé devrait présenter en RMN trois méthyles tertiaires ; un méthyle porté par une double liaison et un proton oléfinique (la double liaison est supposée Δ12(13) puisque l'on n'observe aucune bande carbonyle conjuguée en IR).



10



25 13β Me

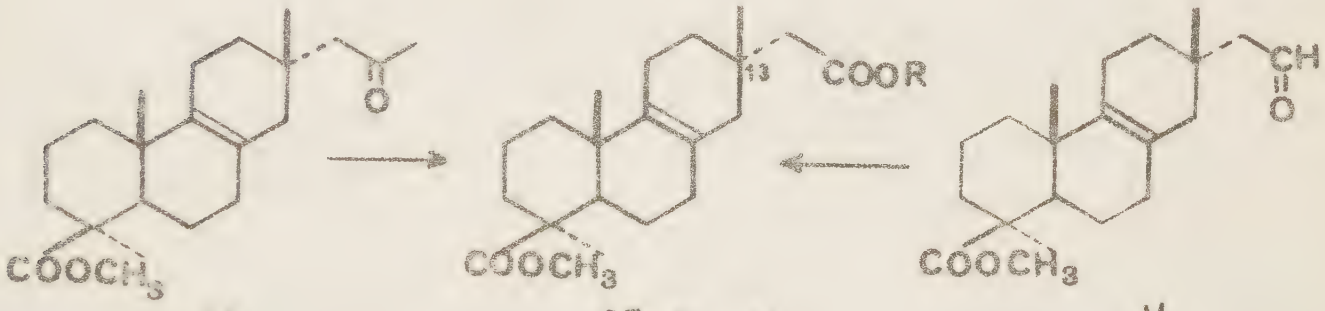
26 13α Me

Pour confirmer le squelette pimarique de ces deux composés et pour déterminer la stéréochimie en 13 de chacun d'eux, nous les avons transformés séparément en acide 27 et 29 par une réaction d'haloforme et puis par traitement au diazométhane en esters 28 et 30.

Les mêmes esters avec la stéréochimie en 13 bien déterminée sont obtenus à partir des aldéhydes 11 et 12 par oxydation avec le réactif de Jones et estérification au diazométhane des acides obtenus.

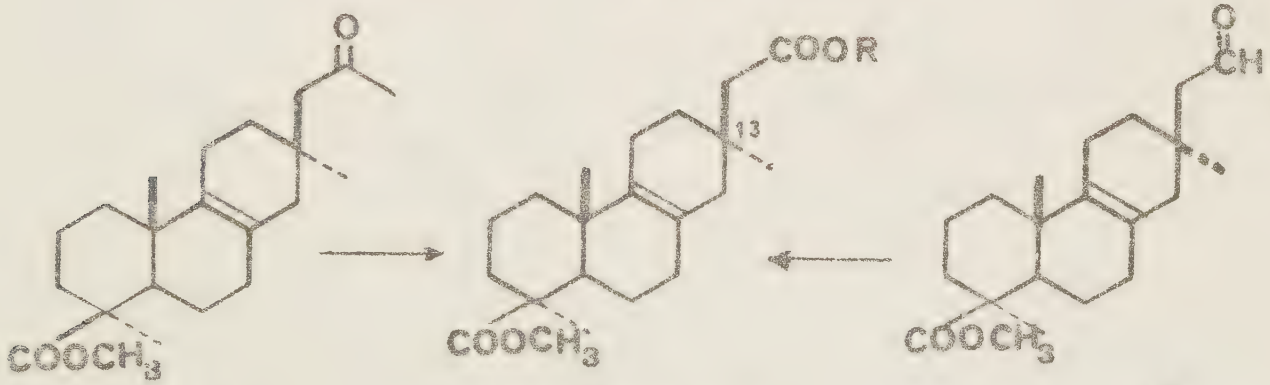
Une simple comparaison de Rf en CCM et surtout la comparaison de spectres IR et RMN, ont montré que l'ester avec la stéréochimie 13β méthyle est obtenu à partir de la méthylecétone la moins polaire. De même l'ester avec la stéréochimie 13α méthyle est obtenu à partir de la méthylcétone la plus polaire.

Ainsi comme dans le cas des aldéhydes 11 et 12 le composé le plus polaire, provenant de la cyclisation de la labdadienone 9 a la structure méthyle 13α 26 et le composé le moins polaire la structure méthyle 13β 25.



25 27 R = H 11

28 R = CH_3



26 29 R = H 12

30 R = CH_3

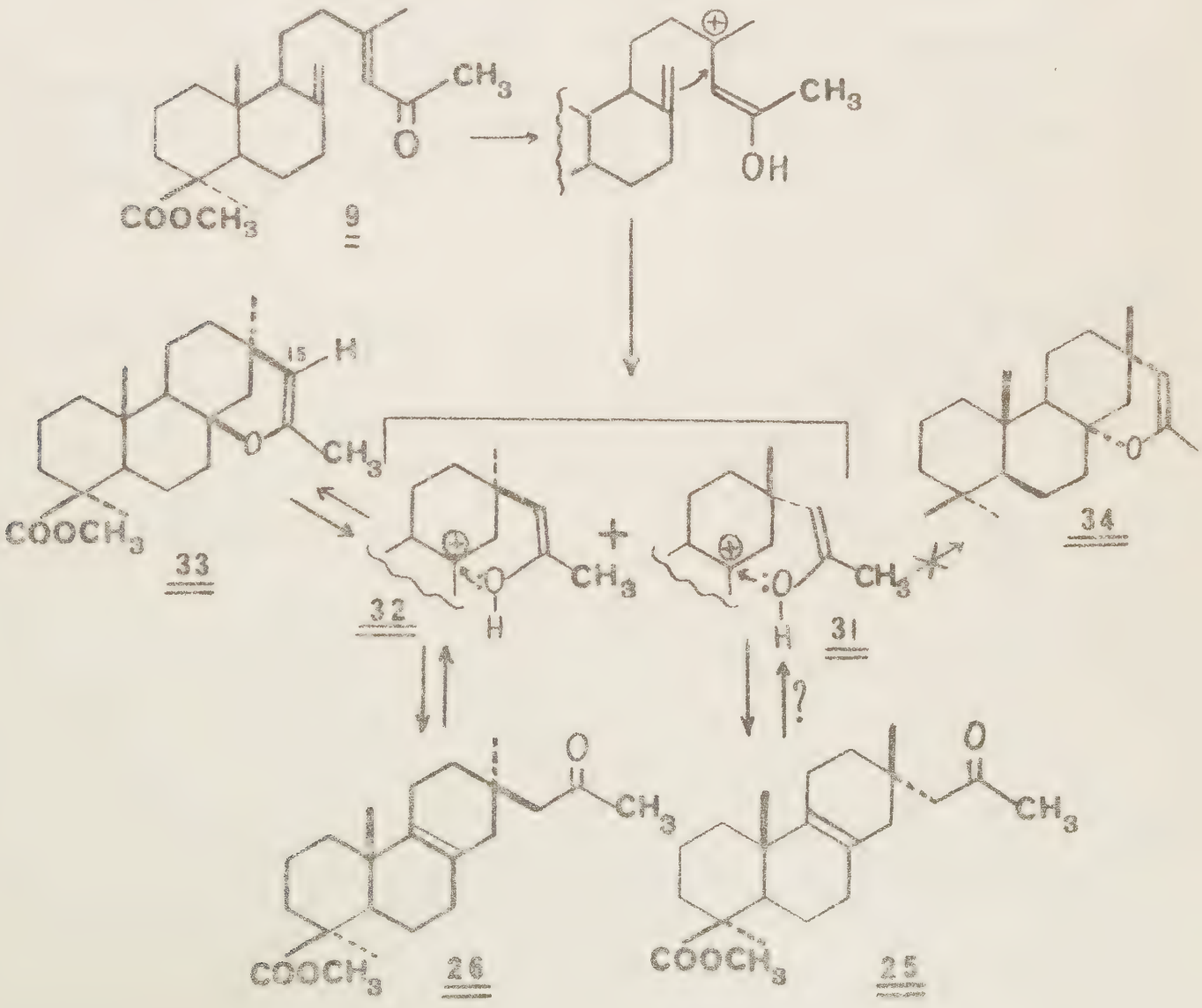
Le composé, le moins polaire de tous, isolé le premier avec un rendement de 23 % est cristallisé. Nous lui avons attribué la structure 33 d'après ses spectres IR et RMN et d'après le mécanisme probable de sa formation.

En IR il présente une forte absorption à 1660 cm^{-1} caractéristique d'une double liaison d'éther d'énol (34).

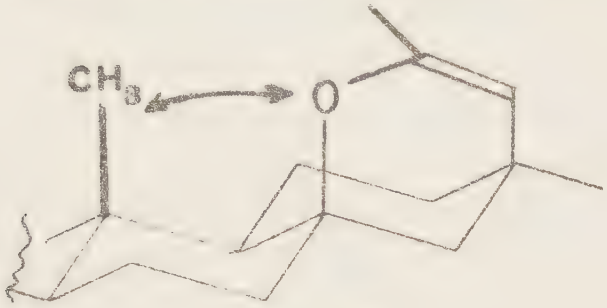
En RMN il présente trois méthyles tertiaires (en 4, 10, 13) ; un méthyle porté par une double liaison Δ15(16) et un singulet à 4,15 ppm qui correspond à un proton (en 15). Ce déplacement chimique d'un proton oléfinique vers les champs forts est caractéristique d'un proton en β de la fonction oxygénée de la double liaison d'un éther d'énol (35).

Le mécanisme de la formation de ce composé est probablement le suivant :

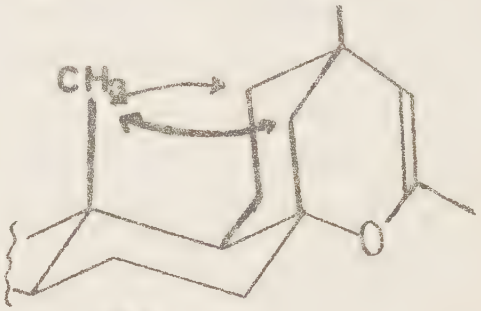
La protonation du système conjugué Δ13(14) ceto 15, et la cyclisation du carbocation formé en 13, conduisent aux deux carbocations épimères en 13 31 et 32. Ces carbocations peuvent d'une part, par élimination d'un proton, donner les méthylcétones 25 et 26, et d'autre part, par une attaque nucléophile de l'oxygène sur le cation en 8, donner les deux éthers cycliques 33 et 34.



L'examen des modèles de Dreiding des deux éthers d'enol montre que dans la structure 34, il existe deux interactions 1-3 diaxiales entre le méthyle en C_{10} et les méthylènes en C_{12} et C_{14}, tandis que dans la structure 33 il n'en existe qu'une seule entre le méthyle en C_{10} et l'oxygène. Donc la formation de l'éther d'énol 33 semble plus facile que la formation de 34.



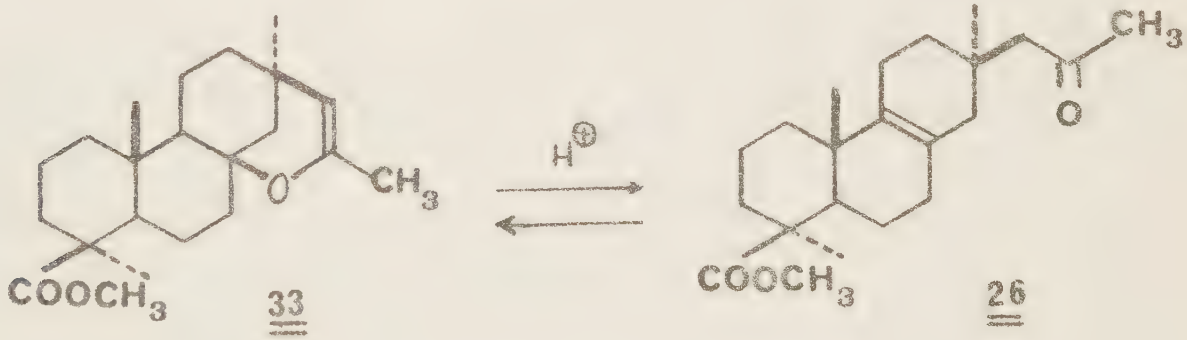
33



34

Etant donné que nous avons isolé un seul éther d'énol nous pouvons raisonnablement supposer qu'il s'agit du composé 33.

Cette hypothèse est confirmée de la façon suivante. Le traitement du composé obtenu par l'acide formique à la température ambiante pendant une nuit conduit uniquement à la méthyle cétone 26. Une épimérisation en C_{13} étant impossible, la stéréochimie de notre éther d'énol doit être celle de 33.

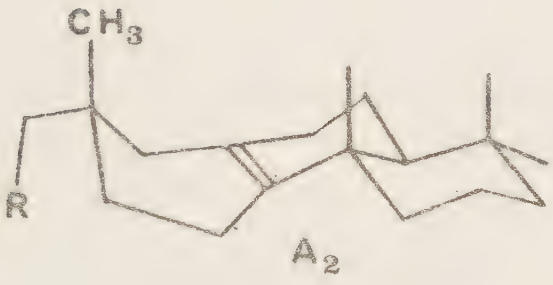


33 26

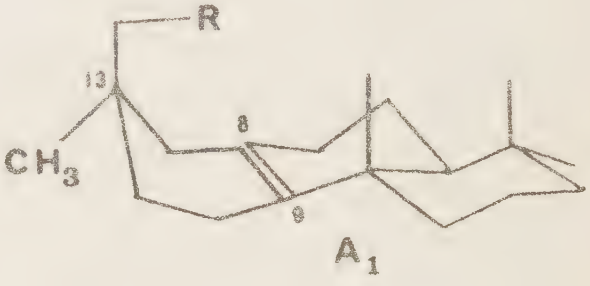
Conformation du cycle C de pimarènes-8 (9)

La présence d'une double liaison Δ8(9) sur un squelette pimarène (*) oblige le cycle B à se mettre sous une forme mi-chaise. Les autres conformations mi-bateau ou mi-chaise sont exclues, à cause de la présence du cycle A qui étant sous forme de chaise aplatie, fixe la conformation du cycle B.

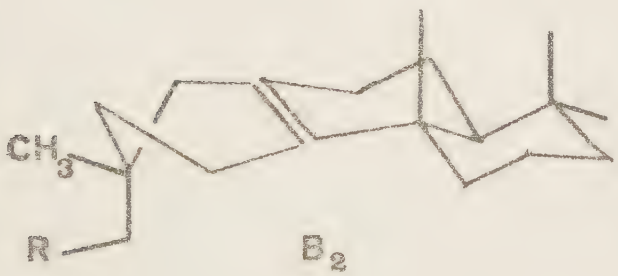
Le cycle C , par contre, a plusieurs conformations possibles. Les plus favorables sont les conformations A et B ci-dessous, qui ont le cycle C sous forme mi-chaise.



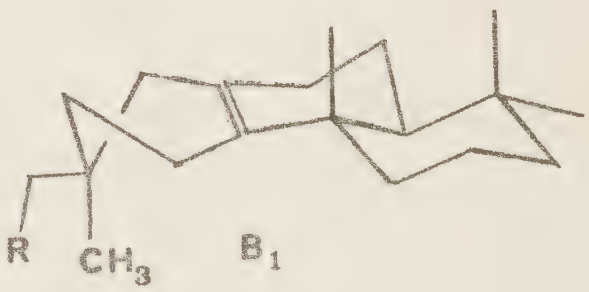
A2



A1



B2



B1

On remarque que dans la conformation A le groupe quasi-axial se trouve sur la face β de la molécule, tandis que dans la conformation B, il se trouve sur la face α qui est moins encombrée.

(*) Dans ce chapitre on désignera par le terme "pimarène" tous les diterpènes ayant un squelette pimarane, indépendamment de la stéréochimie en 13.

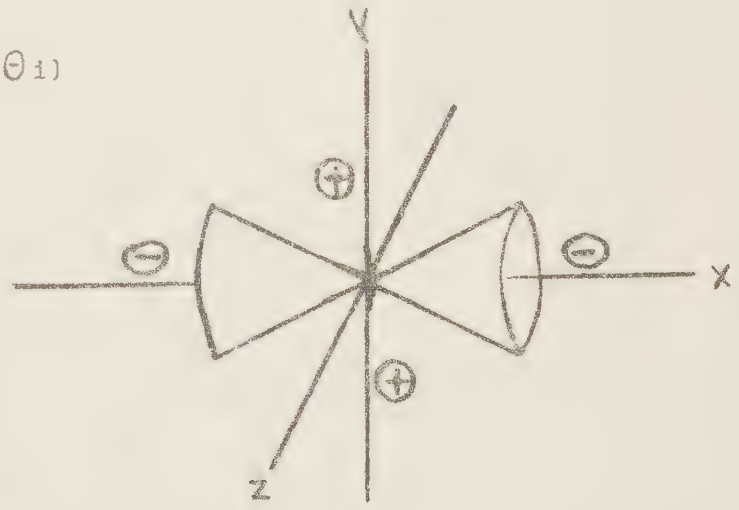
Nous avons essayé de déterminer la conformation la plus stable, en examinant :

1. le déplacement chimique en RMN des méthyles en 13 de plusieurs couples de pimarènes-8 (9) épimères en 13.
2. La différence de polarité observée en CCM.
3. La différence de réactivité entre deux épimères en 13.

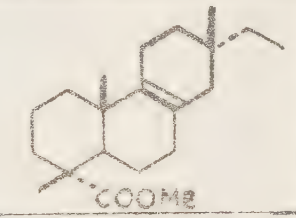
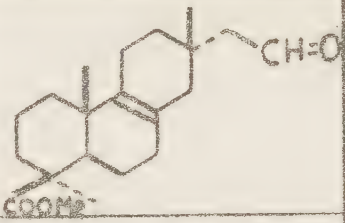
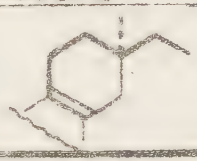
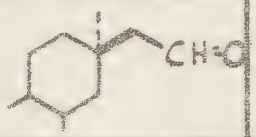
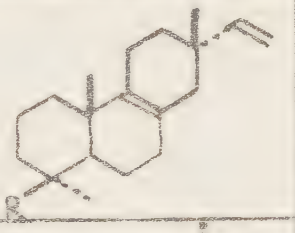
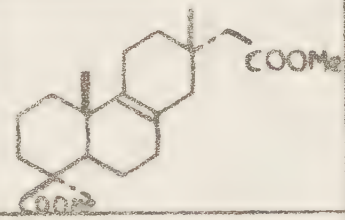
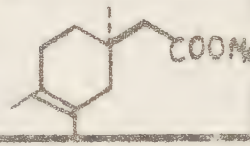
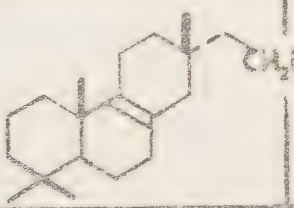
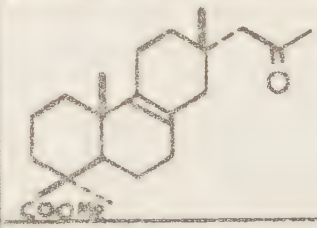
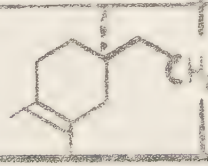
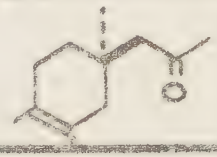
1. Déplacement chimique de méthyle en 13 en RMN

Rappelons que les zones d'anisotropie magnétique proposées pour une double liaison (36) sont représentées sur la figure ci-dessous. Les signes + et - correspondent respectivement à un effet dia- ou paramagnétique. Il faut noter que d'après l'équation de Mac CONNEL (37) la modification d'écran σ_α à une distance R du motif anisotrope est inversement proportionnelle au cube de cette distance.

$$\sigma_\alpha = \frac{1}{3N_o R^3} \sum X_i \, (1-3\cos^2\Theta i)$$

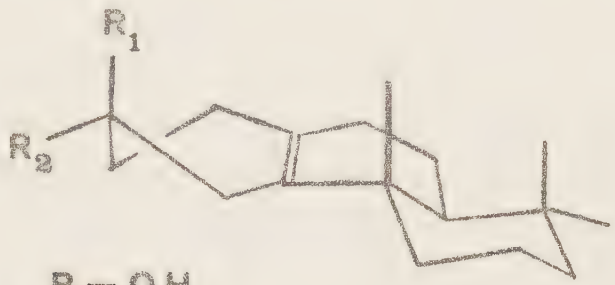


Si on regarde de près les modèles de Dreiding pour les conformations A et B on remarque que les méthyles en 13 sont dans une zone de "blindage". On remarque aussi que le méthyle 13 quasi-axial (conformation A_2 et B_1) est plus proche de la double liaison Δ8(9) que le méthyle 13 quasi-équatorial (conformation A_1 et B_2).

	δ Me13	Δε	REFEREN.		δ Me13	Δε	
	0,808	0,033	36		1,12	0,07	
	0,775		36		1,05		
	0,96	0,03	10 , 11		1,00	0,08	
	0,93		10 , 14		0,92		
	0,90	0,04	partie III		1,02	0,07	
	0,86				0,95		

De notre côté, nous avons observé que le méthyle 13α est plus déplacé vers les champs forts que le méthyle 13β. La différence de déplacement chimique, bien que petite (0,03 à 0,07 ppm) est observée pour tous les couples de pimarènes-8 (9) épimères en 13 (voir tableau).

Ceci nous laisse alors supposer que le méthyle 13 α est en position quasi-axiale et que le méthyle 13β est en position quasi-équatoriale. C'est-à-dire que le cycle C des pimarènes-8 (9) a la conformation B.



35 R_1=H R_2=OH

36 R_1=OH R_2=H

Ceci est en accord avec les résultats de S.G. LEVINE (38) qui propose la même conformation du cycle C pour les podocarpène -8(9),ol-12α et 12β 35 et 36.

D'autres résultats expérimentaux sont interprétables en supposant que le cycle C de pimarène-8(9) ait la conformation B.

2. Différence de polarité

Nous avons examiné la polarité relative de différents couples de pimarènes-8 (9) epimères en 13, en CCM de silice. L'élution est faite avec un mélange éther de pétrole/éther de différents pourcentages.

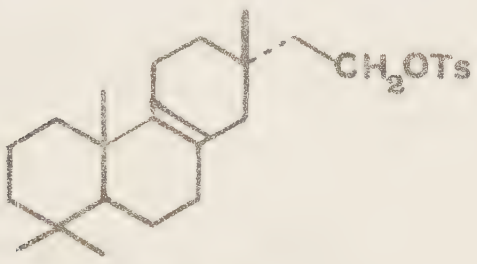
Si on suppose que le cycle C de ces composés ait la conformation B, l'épimère méthyle 13α aura le groupement fonctionnel en 13 (vinyl; CH_2CH_2OH, $CH_2CH{=}O$, etc...), en position quasi-équatoriale. Ce groupe sera alors plus exposé que le groupe fonctionnel de son épimère méthyle 13β qui sera en position quasi-axiale.

Donc le pimarène-8(9) méthyl -13α doit être plus absorbé et donc plus polaire que son épimère pimarène-8(9) méthyl -13β.

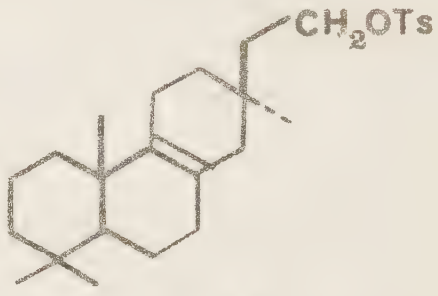
C'est effectivement ce que nous avons observé. En général, la différence de polarité observée est faible et les deux épimères apparaissent en CCM sous forme de deux taches accolées. Mais l'épimère méthyle 13α est toujours le plus polaire.

Différence de réactivité

Nous avons étudié la solvolyse de tosylate de deux pimarène-8 (9), ol-16 épimeres en 13, 37 et 38. La solvolyse est effectuée dans une solution d'acétate de sodium dans l'acide acétique à 100°C et elle est suivie en CCM (*)



37



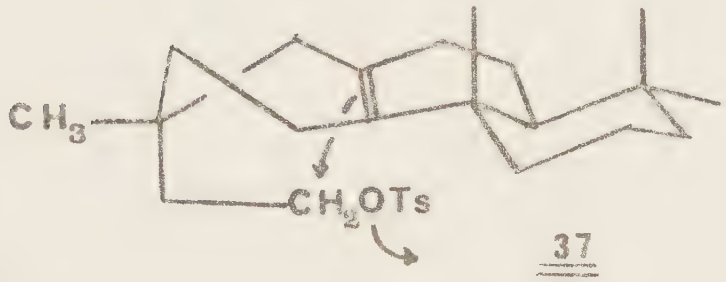
38

Ainsi, on a constaté que le tosylate de l'épimère méthyle 13β 37 est solvolysé complètement au bout d'une heure trente minutes. Tandis que le tosylate de l'épimère méthyle 13α 38 ne l'est qu'après cinq heures trente minutes.

Cette différence de réactivité entre les deux épimères peut être expliquée en admettant que la conformation la plus stable du cycle C de ces composés est la conformation B.

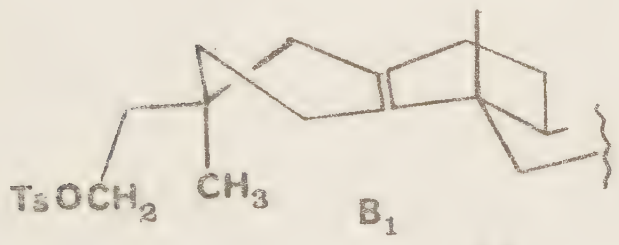
(*) Voir partie III

Ainsi dans le cas de pimarène-8 (9) méthyl - 13β 37 le groupe tosylate est en position quasi-axiale, bien placé pour réagir avec la participation de la double liaison Δ8 (9).

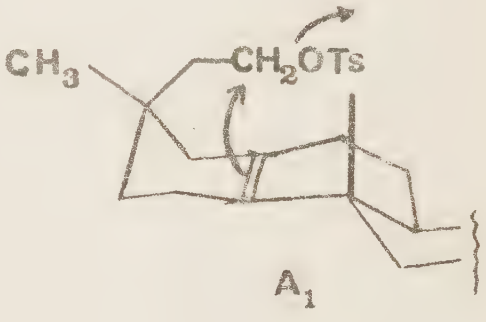


37

Dans le cas du pimarène-8 (9)méthyl-13α 38 le groupe tosylate est en position quasi-équatoriale. Pour réagir alors avec la participation de la double liaison Δ8(9), il doit passer de la conformation mi-chaise B_1 à l'autre conformation mi-chaise A_1.



38



Ce passage qui est défavorable énergiquement (d'après notre hypothèse) est à l'origine de la différence de réactivité observée entre les deux épimères.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

- II -

Sauf indications contraires, les techniques expérimentales utilisées sont identiques à celles de la première partie de ce travail (voir page 34).

Extraction de l'acide agathique 1

1 kg de gomme de "Copal Manille" finement pulvérisée est dissout dans une solution de 100 g de potasse dans deux litres d'eau et entraînée à la vapeur. On élimine ainsi une quantité de carbures divers. La solution aqueuse après l'entraînement à la vapeur, est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique à 20 % jusqu'à PH 6. La gomme précipitée est filtrée sur Büchner, et extraite une deuxième fois avec une solution de 300 g de $NaHCO_3$ dans 6 litres d'eau (6 heures d'agitation vigoureuse). On filtre la gomme non dissoute et le filtrat est acidifié jusqu'à PH 3-4 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. L'acide agathique précipite et on le filtre. Le solide obtenu est dissous dans l'éther (ou le CH_2Cl_2) et la phase organique est lavée à l'eau et séchée sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation du solvant on obtient environ 100 g d'une huile très visqueuse. Par cristallisation dans le méthanol on obtient 25 g d'acide agathique 1, blanc cristallisé.
F =

Des eaux mères de la cristallisation on récupère encore 30 à 40 g d'acide agathique qu'on peut séparer sous forme de méthyl-ester 2, par filtration sur colonne d'alumine basique.

Préparation du diméthyl-agathate 2

L'acide agathique cristallisé peut être méthylé soit par une solution éthérée de diazométhane à 0-5°C, soit par le sulfate de méthyle. Les deux méthodes conduisent à un produit très pur avec un rendement quantitatif. On peut aussi l'obtenir après méthylation des eaux mères de la cristallisation d'acide agathique.

A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 11 g de sodium dans 350 ml d'éthanol absolu, on ajoute 36 g de l'huile obtenu après l'évaporation des eaux mères de la cristallisation de l'acide agathique, puis 10 ml d'eau et on refroidit à 0°C. 57 g de sulfate de méthyle sont ajoutés alors goutte à goutte sous agitation. Après 30 minutes, on laisse revenir à température ambiante et on porte à reflux jusqu'à neutralité de la solution (environ 20 minutes). Le tout est versé dans 500 ml d'eau et extrait à l'éther.

Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne d'alumine basique (200 g) (éluant E.P./Ether 4:1). On obtient 14 g de diméthylester 2 sous forme d'huile incolore.

Spectre IR : 3090 cm^{-1}, 1640 cm^{-1}, 890 cm^{-1} } = CH_2 ; 1720 cm^{-1} COOMe

Spectre RMN : 0,50 ppm, méthyle en 10

1,18 ppm, méthyle en 4 α

2,12 ppm, méthyle en 13

3,60 ppm, singulet } 2X COOMe

3,66 ppm, singulet } 2X COOMe

4,50 ppm } deux singulets, 2 H $=CH_2$

4,85 ppm }

5,55 ppm, singulet élargi, H en C_{14}

Préparation de monoester 3

3,62 g de diester 2 (0,01 mole) sont dissous dans 150 ml d'une solution de soude éthanolique 0,1 N. Le tout est porté à reflux pendant 4 heures, ensuite versé dans 400 ml d'eau, et extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à PH 3-4 avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et extraite à l'éther. On obtient ainsi 3 g de monoester 3 pur sous forme d'huile visqueuse.

Spectre IR : 3090 cm^{-1} } $=CH_2$

1640 cm^{-1} }

890 cm^{-1} }

1720 cm^{-1} COOMe

1690 cm^{-1} COOH

Spectre RMN :

0,51 ppm, singulet, méthyle en 10

1,15 ppm, singulet, méthyle en 4 α

2,16 ppm, singulet, méthyle en 13

3,60 ppm, singulet COOMe

4,50 ppm } deux singulets $=CH_2$

4,88 ppm }

5,55 ppm, singulet, élargi, 1 H en C 14

Préparation de l'isocupressate de méthyle 5

A une solution de 7,13 g d'agathate de méthyle 3, dans 40 ml de THF, anhydre, refroidie à -10°C, on ajoute sous azote, 2,1 g de triéthylamine dissous dans 20 ml de THF et 10 minutes après, 2,3 g de chloroformiate d'éthyle dissous dans 20 ml de THF anhydre. Le tout est maintenu à -10°C pendant deux heures sous agitation. Le chlorhydrate de triéthylamine formé est filtré et le filtrat est ajouté à une suspension de 2,3 g de $NaBH_4$ dans 50 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante pendant 3 heures, puis on lui ajoute 20 ml d'eau en maintenant l'agitation une heure de plus. Il est alors versé dans 200 ml d'eau et extrait à l'éther.

Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (250 g éluant E.P./Ether 3:1). On obtient 4,6 g d'isocupressate de méthyle 5 pur (Litt. (14) 5,9 g) .

Spectre IR : 3605 cm^{-1} OH

3090 cm^{-1} } =CH_2
890 cm^{-1} }

1730 cm^{-1} -COOMe

Spectre RMN :

0,52 ppm, singulet, méthyle en 10

1,22 ppm, singulet, méthyle en 4α

1,71 ppm, singulet, méthyle en 13

3,67 ppm, singulet, méthyle COOMe

4,19 ppm, doublet, J = 7 Hz, 2 H, -CH_2OH

4,55 ppm,
4,90 ppm deux singulets 2 H, = CH_2

5,45 ppm, triplet, J = 7 Hz, 1 H en 13

Préparation de l'aldéhyde 7

1,6 g d'alcool 5 (0,005 mole) dissous dans 200 ml de benzène anhydre sont ajoutés à une suspension de 30 g de carbonate d'argent sur célite dans 250 ml de benzène anhydre et portés à reflux pendant 15 minutes (disparition complète de l'alcool 5 en CCM). La suspension noire est filtrée sur célite et le solvant est évaporé sous vide. On obtient ainsi 1,6 g d'aldéhyde 7 pur (huile incolore).

Spectre IR : 3090 cm^{-1} } = CH_2
890 cm^{-1} }

1730 cm^{-1} COOMe
1680 cm^{-1} CH=O

Spectre RMN :

0,52 ppm, singulet, méthyle en 10
1,22 ppm, singulet, méthyle en 4 α
2,18 ppm, singulet, méthyle en 13
3,65 ppm, singulet, méthyle COOMe
4,52 ppm
4,90 ppm deux singulets 2 H = CH_2
5,90 ppm, doublet, J = 8 Hz, 1 H, C_{14}

Cyclisation de l'aldéhyde 7

A une solution de 1 g d'aldéhyde 7 dans 5 ml de CH_2Cl_2, 50 ml d'acide formique pur sont ajoutés. Après deux heures d'agitation, à température ambiante on observe la disparition du produit de départ en CCM et l'apparition de deux taches accolées (Rf = 0,8, éluant E.P./ether 3:1). On verse le tout dans l'eau, neutralise au K_2CO_3 en poudre et extrait à l'éther. On obtient 0,950 g de produit brut. Par CCM préparative sur plaques de silice en éluant deux fois avec un mélange E.P./Ether 5:1, on obtient :
en tête, 0,250 g d'aldéhyde 11 pur (huile incolore)

Spectre IR : 2730 cm^{-1}
1730 cm^{-1} très intense.

Spectre RMN : 0,82 ppm, singulet, méthyle en 10
1,12 ppm, singulet, méthyle en 13
1,24 ppm, singulet, méthyle en 4α
3,70 ppm, singulet, méthyle COOMe
2,28 ppm, doublet, J = 3 Hz, 2 H en C_{15}
9,98 ppm, triplet, J = 3 Hz, 1 H , CH =O

En queue, 0,350 g d'aldéhyde 12 cristallisé.

Recristallisation dans l'éther de pétrole/éther.

F = 96°-98°C

$(\alpha)_D$ = + 125 (0,6 $CHCl_3$)

Spectre IR : 2730 cm^{-1}

1730 cm^{-1} très intense

Spectre RMN : 0,82 ppm, singulet Me en 10

1,05 ppm, singulet, Me en 13

1,26 ppm, singulet, Me en 4α

3,70 ppm, singulet ; COOMe

2,30 ppm, doublet, J = 3 Hz, 2 H en C_{15}

9,95 ppm, triplet, J = 3 Hz, 1 H ; CH=O

Entre les deux fractions, on récupère toujours un mélange de ces deux aldéhydes.

Décarbonylation de l'aldéhyde 11

0,050 g d'aldéhyde 11 et 0,130 g du complexe "tris (triphénylphosphine) chlororhodium" dans 10 ml de benzène anhydre anhydre sont portés à reflux pendant une nuit. On laisse revenir à température ambiante et on filtre le précipité formé. On dilue le filtrat avec 4 ml d'éthanol à 95 % et on filtre à nouveau le précipité formé. On évapore les solvants sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par CCM (élution E.P./Ether 3:1). On récupère 0,025 g de produit 13 cristallisé (Rdt = 55 %). Recristallisation dans le méthanol.

F = 72-75°C

$(\alpha)_D$ = +138 (0,5 $CHCl_3$)

Spectre IR : 1730 cm^{-1} COOMe

Spectre RMN : 0,83 ppm, singulet, 6 H

0,92 ppm, singulet, 3 H

1,23 ppm, singulet, 3 H

3,65 ppm, singulet, 3 H, COOMe

Décarbonylation de l'aldéhyde 12

0,060 g d'aldéhyde 12 sont décarbonylés dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient 0,035 g de produit 13 cristallisé.

F = 71-75°C F du mélange = 70-72°C

$(\alpha)_D$ = +133° (0,3 $CHCl_3$)

Spectre IR } Superposables au spectre du produit obtenu précédemment
Spectre RMN }

Oxydation de l'aldéhyde 11, préparation de l'ester 28

0,120 g d'aldéhyde 11 sont dissous dans 20 ml d'acétone purifiée. Une solution de réactif de Jones est ajoutée goutte à goutte jusqu'à ce que la coloration orange persiste et l'agitation est maintenue 15 minutes de plus. On ajoute ensuite deux ml de méthanol. On verse dans 100 ml d'eau et extrait à l'éther. On obtient 0,150 g de produit brut.

Ce produit dissout dans 20 ml d'éther est traité avec un excès de diazométhane. Après le traitement habituel, on obtient 0,150 g de produit qui est purifié par CCM sur plaques de silice (éluant E.P./Ether 3:1). On obtient 0,070g de diester 28 pur (huile incolore).

Spectre IR : 1730 cm^{-1} COOMe

Spectre RMN : 0,80 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 10
1,00 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 13
1,20 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 4α
3,65 ppm, singulet, 6 H, 2 COOMe
2,18 ppm, singulet, 2 H en C_{15}

Oxydation de l'aldéhyde 12, préparation de l'ester 30

0,170 g d'aldéhyde 12 sont traités comme précédemment. On obtient 0,090 g de diester 30.

Spectre IR : 1730 cm^{-1} COOMe

Spectre RMN : 0,80 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 10
0,92 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 13
1,20 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 4α
2,20 ppm, singulet, 2 H en C_{15}
3,65 ppm, singulet, 6 H, 2 COOMe

Préparation du cétol-ester 17

12 g d'agathate de méthyle 2 sont dissous dans 180 ml de CH_2Cl_2 et 25 ml de pyridine, puis refroidis à -70°C. On fait barboter un courant d'oxygène ozoné jusqu'à ce que la coloration violette persiste. On arrête le courant d'ozone et on laisse revenir à température ambiante.

La solution de CH_2Cl_2 est lavée deux fois avec une solution d'acide chlorhydrique à 20 % et agitée pendant 20 minutes avec une solution de 5 g d'iodure de potassium dans 100 ml d'eau. On lave ensuite avec une solution de thiosulfate de sodium et enfin à l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, on obtient 10 g d'une huile jaune (dicéto ester 16).

Le produit ainsi obtenu est dissout dans 50 ml d'éthanol absolu et refroidi à 0°C. 9 ml d'une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 1,2 g de sodium dans 40 ml d'éthanol absolu, y sont ajoutés. Le cétol 17 précipite au fur et à mesure de sa formation. On maintient la réaction 4 heures à 0°C sous agitation et on neutralise en ajoutant lentement une solution d'acide chlorhydrique à 5 %. Le tout est versé dans l'eau et extrait à l'éther. On récupère 10 g de produit qu'on recristallise dans un mélange CH_2Cl_2/éther.

F = 209-210°C (Litt. (28) 232°C).

Préparation de l'éther d'énol 18

Un mélange de 0,37 g de NaH (80 % dans l'huile) et 30 ml de DMSO anhydre est chauffé à 75-80°C (sous azote pendant 45 minutes, sous agitation). La solution devient limpide et le dégagement d'hydrogène cesse. On laisse revenir à température ambiante et on additionne 3,42 g de chlorure de triphénylméthoxyméthylène phosphonium en poudre, et 20 ml de DMSO. Après 15 minutes la solution devient rouge foncé.

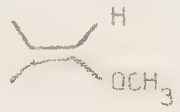
A cette solution de phosphorane ainsi préparée on ajoute 1,08 g de cétol ester 17 en poudre et 20 ml de DMSO. On agite pendant 24 heures à température ambiante sous azote. Le tout est versé dans l'eau et extrait à l'éther.

La plus grande partie de l'oxyde de triphénylphosphine est enlevée par cristallisation dans l'éther. Le reste est chromatographié sur colonne de silice (40 g éluant EP/Ether 8:1).

On obtient ainsi 0,600 g d'éther d'énol 18 (Rdt = 51 %) (huile). La CCM analytique présente deux taches accolées. Il s'agit probablement des isomères cis et trans de la double liaison.

Spectre IR : 3600 cm^{-1} -OH

1730 cm^{-1} -COOMe

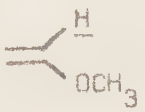
1660 cm^{-1} 

Spectre RMN : 0,78 ppm, singulet, Me en 10

1,21 ppm, singulet, Me en 4 α

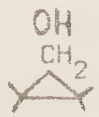
3,52 ppm
3,56 ppm — deux singulets 3 H, $\underline{OCH_3}$ de chaque isomère de la double liaison

3,65 ppm, singulet, 3 H, COO<u>Me</u>

5,73 ppm
5,95 ppm — deux singulets  le proton de chaque isomère cis et trans

Introduction du cyclopropane. Préparation du produit 19.

A une solution de 0,5 g d'éther d'énol 18 dissout dans 15 ml d'éther sec sont ajoutés 3,6 ml d'une solution de diéthylzinc dans l'éther (0,82 mole/l) sous azote. On laisse agiter 10 minutes ; puis 0,5 ml (1,6 g - 0,5mmole) d'iodure de méthyle pur sont ajoutés goutte à goutte avec une seringue. Le tout est agité 5 heures à température ambiante et ensuite hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 %. On verse dans l'eau et extrait à l'éther. On obtient 0,490 g d'une huile homogène en CCM. (Eluant EP/Ether 1:2 - Rf = 0,4) (Rdt = 94 %).

Spectre IR : 3610 cm^{-1} 

3055 cm^{-1}

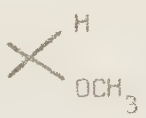
1730 cm^{-1} COOMe

Spectre RMN : 0,82 ppm, singulet, 3 H, Me en 10

1,20 ppm, singulet, 3 H, Me en 4 α

3,32 ppm, singulet, 3 H, OCH_3

3,63 ppm, singulet, COOMe

2,76 ppm, multiplet, 1 H 

0,50 ppm
0,58 ppm — 2 H

Ouverture du cyclopropane. Préparation de l'aldéhyde 20

A une solution de 0,500 g de 19 dans 50 ml d'acétone purifiée, sont ajoutés 4 ml d'acide chlorhydrique concentré sous azote. La réaction est portée à reflux pendant deux heures. On verse dans 150 ml d'eau et extrait à l'éther. On obtient un produit fortement odorant (mélange d'aldéhyde 20 et des produits de condensation de l'acétone). L'aldéhyde 20 est séparé par CCM de silice (éluant E.P/Ether 8:1). On récupère 0,220 g de produit cristallisé (Rdt = 50 %). Recristallisation dans l'éthanol.

F = 141°C

$(\alpha)_D$ = +178° (0,5 $CHCl_3$)

Spectre IR : 2690, 1730 cm^{-1}

Spectre RMN :

0,78 ppm, singulet, 3 H, Me en 10
1,04 ppm, singulet, 3 H, Me en 13
1,22 ppm, singulet, 3 H, Me en 4 α
3,64 ppm, singulet, 3 H, COOMe
9,42 ppm, singulet, très fin CH=O

Synthèse de méthyl-isopimaradiène 8 (9) 15-oate 19 21

A une suspension de 1,08 g de bromure de triphénylméthyle phosphonium (3 mmoles) dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute 1,1 ml d'une solution de butyllithium dans l'hexane à 20 %, sous agitation et sous azote. On obtient ainsi une solution jaune et limpide de triphenylmethylènephosphorane. 0,3 g d'aldéhyde 20 dissous dans 10 ml d'éther anhydre y sont ajoutés. Le tout est abandonné trois heures sous agitation à température ambiante, ensuite versé dans 150 ml d'eau et extrait à l'éther. On obtient 0,500 g de produit brut qui contient de l'oxyde de triphénylphosphine dont la plus grande partie est éliminée par cristallisation dans l'éther. Le reste est purifié par CCM de silice (éluant EP/Ether 4:1). On obtient 0,180 G d'une huile homogène en CCM qui cristallise au bout d'un mois dans le réfrigérateur.

Spectre IR : 3090 cm^{-1} } $-CH=CH_2$
990 cm^{-1} }

1730 cm^{-1} COOMe

Spectre RMN(*) : 0,80 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 10
1,00 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 13
1,22 ppm, singulet, 3 H, méthyle en 4α
3,63 ppm, singulet, 3 H, COOMe
4,60-6,30 ppm, multiplet, 3 H, $-CH=CH_2$

Synthèse de méthyl-isopimarène 8 (9)-al 16-oate 19 11

A une suspension de 1,8 g de chlorure de triphénylméthoxyméthylphosphonium dans 50 ml d'éther anhydre, sont ajoutés sous agitation et sous azote, 1,7 ml d'une solution de butyllithium dans l'hexane à 20 %. On obtient ainsi une solution rouge et limpide du triphénylméthoxyméthylène phosphorane. 15 minutes après, 0,318 g d'aldéhyde 20 dissous dans 10 ml d'éther anhydre y sont ajoutés. On abandonne une nuit à température ambiante sous agitation et ensuite le tout est versé dans 150 ml d'eau et extrait à l'éther.

Le produit brut obtenu est dissout dans 5 ml d'éther, et 5 ml d'une solution saturée d'acide perchlorique à 65 % dans l'éther, sont ajoutés. On agite 2 heures à température ambiante, on filtre l'oxyde de triphénylphosphine précipité et on lave la phase éthérée avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$. Après séchage sur Na_2SO_4 anhydre on évapore l'éther sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par CCM de silice (éluant EP/Ether 4:1). On obtient 0,080 g d'aldéhyde 11.

Ce composé est identique à l'aldéhyde le moins polaire obtenu par cyclisation de labdadienal 7.

Préparation de la méthyle cétone 9

Une solution de 3,5 g de monométhylester de l'acide agathique 3 dans 100 ml de benzène anhydre est refroidie à 0-5°C. 10 ml de chlorure d'oxallyle sont ajoutés et le tout est agité une heure. Ensuite le solvant et l'excès du réactif sont évaporés sous vide. On ajoute 50 ml de benzène anhydre et réévapore le solvant sous vide pour enlever les dernières traces de chlorure d'oxallyle. On obtient ainsi 3,5 g de chlorure d'acide 8 (huile légèrement jaune).

(*) Spectre RMN superposable au spectre d'un échantillon de ce produit fourni par le Professeur K.H. Overton.

Spectre IR : 3080 cm^{-1} } 890 cm^{-1} } $=CH_2$

1790 cm^{-1} } 1760 cm^{-1} } $=C-C(=O)-Cl$

1730 cm^{-1} COOMe

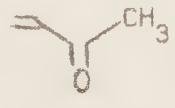
D'autre part, on prépare une solution de diméthyl cadmium dans l'éther, en ajoutant 2 g de chlorure de cadmium dans une solution d'iodure de méthyl magnésium préparée à partir de 0,750 g de magnésium et 2,5ml d'iodure de méthyle dans 30 ml d'éther anhydre.

Le chlorure d'acide préparé précédemment dissout dans 30 ml d'éther anhydre est ajouté goutte à goutte sous azote dans la solution de diméthyl cadmium. Le milieu se prend en masse. Le tout est porté à reflux pendant 1½ heures et ensuite est hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl. On acidifie jusqu'à PH 6 avec une solution d'acide chlorhydrique à 5 % et extrait à l'éther. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de florisil (70 g, éluant E.P./Ether 3:1). On obtient 1,15 g de la méthylcétone 9 pure (huile).

Spectre IR :

3080 cm^{-1} } 890 cm^{-1} } $=CH_2$

1730 cm^{-1} COOMe

1680 cm^{-1} 

Spectre RMN :

0,50 ppm, singulet, 3 H, Me en 10

1,19 ppm, singulet, 3 H, Me en 4 α

2,12 ppm, singulet, 3 H, } 2,15 ppm, singulet, 3 H } Me en 13 et

3,60 ppm, singulet, 3 H, -COOMe

4,50 ppm } 4,85 ppm } deux singulets, 2 H = CH_2

6,00 ppm, singulet élargi, 1 H en 14.

Cyclisation de la méthylcétone 9

A une solution de 0,400 g de la méthylcétone 9 dans 2 ml de CH_2Cl_2, 20 ml d'acide formique pur sont ajoutés. La solution est agitée trois heures à température ambiante, versée dans l'eau, neutralisée par du K_2CO_3 en poudre et extraite à l'éther. On obtient (0,390 g) un mélange de trois produits qui sont séparés par CCM préparative (trois élutions avec un mélange EP/Ether 5:1).

1ère fraction - Rf = 0,90

0,095 g d'éther d'énol 33 cristallisé (Rdt = 23 %). Après une recristallisation au méthanol

F = 108-9°C

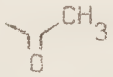
Spectre IR : 1725 cm^{-1} COOMe
1660 cm^{-1} intense éther d'énol.

Spectre RMN : 0,83 ppm, singulet, 3 H
0,98 ppm, singulet, 3 H, trois méthyles
1,22 ppm, singulet, 3CH_3, tertiaires en 10, en 4 α, et en 8.
1,77 ppm, singulet, méthyle porté par la double liaison,
3,70 ppm, singulet, 3 H, COOMe
4,15 ppm, singulet élargi, 1 H en C_{15}

2e fraction - Rf = 0,65

0,115 g de la cétone 25 (huile) Rdt = 29 %

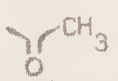
Spectre IR : 1726cm^{-1} très intense

Spectre RMN : 0,80 ppm, singulet, 3 H, Me en 10
1,02 ppm, singulet, 3 H, Me en 13
1,21 ppm, singulet, 3 H, Me en 4α
2,13 ppm, singulet, 3 H, 
3,70 ppm, singulet, 3 H, -COOMe
2,30 ppm, singulet, 2 H, protons en C_{15}

3e fraction - Rf = 0,60

0,170 g de la cétone 26 (huile) (Rdt = 46 %).

Spectre IR : 1725 cm^{-1} très intense

Spectre RMN : 0,80 ppm, singulet, 3 H, Me en 10
0,95 ppm, singulet, 3 H, Me en 13
1,20 ppm, singulet, 3 H, Me en 4 α
2,13 ppm, singulet, 3 H 
2,32 ppm, singulet, 2 H, protons en C_{15}
3,65 ppm, singulet, 3 H, COOMe

Réaction d'haloforme sur la cétone 25. Préparation de l'ester 28.

A une solution de 0,050 g de la cétone 25 dissoute dans 10 ml de dioxane fraîchement distillé, on ajoute goutte à goutte et en même temps une solution de 0,5 g d'iode et 1 g d'iodure de potassium dans 4 ml d'eau ainsi qu'une solution de 0,2 g de potasse dans 4 ml d'eau. On continue l'agitation encore trois heures à température ambiante. L'iodoforme formé est filtré, la phase aqueuse est extraite au chloroforme et ensuite acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à PH 1. L'iode formé est réduit en ajoutant de l'hydrosulfite de sodium, et enfin on extrait au CH_2Cl_2. On obtient ainsi 0,060 g d'une huile jaune qui est toute de suite dissoute dans 5 ml d'éther et traitée avec un excès de diazométhane. Après le traitement habituel le produit obtenu est purifié par CCM de silice (éluant E.P./Ether 3:1). On obtient 0,035 g d'ester 28 (huile).

Spectre IR, Spectre RMN } Superposables au spectre de l'ester 28 préparé par oxydation de l'aldéhyde 11

Réaction d'haloforme sur la cétone 26. Préparation de l'ester 30

0,110 g de la cétone 26 sont traités comme précédemment . On obtient 0,090 g de diester 30 (huile).

Spectre IR, Spectre RMN } superposables au spectre de l'ester 30 préparé par oxydation de l'aldéhyde 12

Traitement en milieu acide de l'éther d'énol 33

A une solution de 0,030 g d'éther d'énol 33 dissout dans 1 ml de CH_2Cl_2 on ajoute 5 ml d'acide formique pur. Le tout est agité pendant une nuit à température ambiante. Ensuite, il est versé dans 30 ml d'une solution saturée de $NaHCO_3$ et extrait à l'éther. En CCM de silice, on voit à part la tache qui correspond au produit de départ, une seule autre tache qui correspond à la méthylcétone la plus polaire.

Séparation de ces produits par CCM préparative donne :

0,010 g d'éther d'énol de départ

0,020 g de la cétone 26 identifié par comparaison de ses spectres IR et RMN et son Rf en CCM de silice.

ooo O ooo

B I B L I O G R A P H I E

1. - L. RUZICKA
Proceed. Chem. Soc., 341 (1959)

2. - E. WENKERT,
Chem. and Ind., 282 (1955)

3. - R.B. CLAYTON,
Quart. Reviews, 19, 168 (1965)

4. - B. ACHILLADELIS et J.R. HANSON
J. Chem. Soc., (C), 2010 (1969)

5. - R. EVANS et J.R. HANSON
J. Chem. Soc. (C), 2382 (1972)

6. - J.R. HANSON et A.F. WHITE
J. Chem. Soc., (C) 981 (1969)

7. - P.J. MURPHY et C.A. WEST
Arch. Biochem. Biophys., 133, 395 (1969)

8. - J. R. HANSON et A.F. WHITE
Chem. Comm., 410 (1969)

9. - S. BORY et C. ASSELINEAU
Bull. Soc. Chim. Fr., 1355 (1961)

10. - O.E. EDWARDS et R.S. ROSICH
Canad. J. Chem., 46, 1113 (1968)

11. - E. WENKERT, et K. KUMAZAWA
Chem. Comm., 140 (1968)

12. - T. Mc CREADIE et K.H. OVERTON
J. Chem. Soc., (C), 312 (1971)

13. - S.F HALL et A.C. OEHLSCHAGER
Tetrahedron, 28, 3155 (1972)

14. - T. Mc CREADIE et K. H. OVERTON,
J. Chem. Soc. (C), 317 (1971)

15. - S.F. HALL et A.C. OEHLSCHAGER
Chem.Comm.,1157 (1969)

16. - J.L. FOURREY, J. POLONSKY et E. WENKERT
Chem. Comm., 714 (1969)

17. - DO KHAC MANH DUC, M. FETIZON et J.P. FLAMENT
Chem. Comm., 886 (1972)

18. - Voir partie I page et références citées

19. - W. HOFFMANN, H. PASEDACH, H. POMMER et W. REIF
Annalen der Chemie, 747, 60 (1971)

20. - L. RUZICKA et J.R. HOSKING
Annal. der Chem., 469, 147 (1929)

21. - G. MOREAU
Thèse de Doctorat, Orsay 1967

22. - L. RUZICKA, J.R. HOSKING
Hel. Chim. Acta, 14, 203 (1931)

23. - a) M. FETIZON et M. GOLFIER
C.R. Acad. Sci., C, 267, 900 (1968)
b) M. FETIZON, M. GOLFIER et P.MOURGUES
Tetrahedron Lett. 43, 4445 (1972)

24. - Organic Reactions, Vol. 8, page 28.

25. - a) K. OHNO et J. TSUJI
J. Amer. Chem. Soc., 90, 99, (1968)
b) J. TSUJI et K. OHNO
Synthesis, 157 (1969)

26. - DO KHAC MANH DUC, M. FETIZON et E. WENKERT
Synthetic Comm. (sous presse)

27. - E. WENKERT, R.A. MUELLER, E.J. REARDON, J.S.S. SATHE, D.J. SCHARF et G. TOSI
J. Amer. Chem. Soc., 92, 7428 (1970)

28. - a) J. HAEUSER, R. LOMBARD, F. LEDERER et G. OURISSON
Tetrahedron, 12, 205 (1961)
b) R.M. CARMAN et R.A. MARTY
Aust. J. Chem., 22, 2693 (1969)

29. - DO KHAC MANH DUC, et M. FETIZON
Résultats non publiés

30. - a) S.G. LEVINE
J. Amer. Chem. Soc., 80, 6150 (1958)
b) R. GREENWALD, M. CHAVKOVSKY et E.J. COREY
J. Org. Chem., 28, 1128 (1963)

31. - H.E. SIMMONS, et R.D. SMITH
J. Amer. Chem. Soc., 81, 4259 (1959)

32. - J. FURUKAWA, N. KAWABATA et J. NISHIMURA
Tetrahedron, 24, 53 (1968)

33. - a) W.G. DAUBEN, G.H. BEREZIN
J. Amer. Chem. Soc., 85, 468 (1963)
b) W.G. DAUBEN et A.C. ASHCRAFT
J. Amer. Chem. Soc., 85, 3673 (1963)
c) R.E IRELAND, D.R. MARSHALL et J.W. TILLEY
J. Amer. Chem. Soc., 92, 475 (1970)

34. - K. NAKANISHI
"Infrared Absorption Spectroscopy", Holden Inc. San Francisco (1962) p. 24.

35. - J.W. EMSLEY, J. FEENEY et L.H. STUCLIFFE
"High resolution Nuclear Magnetic Resonance, Pergamon Press (1966),
Vol. 2, page 719.

36. - J.W. APSIMON et Coll.
Tetrahedron, 23, 2357 (1967)

37. - H.M. Mac CONNELL
J. Chem. Phys., 27, 226 (1957)

38. - S.G. LEVINE, I.V. CHEN, A.T. Mc PAILL et P. GOGGON
Tetrahedron Lett., 3459 (1971)

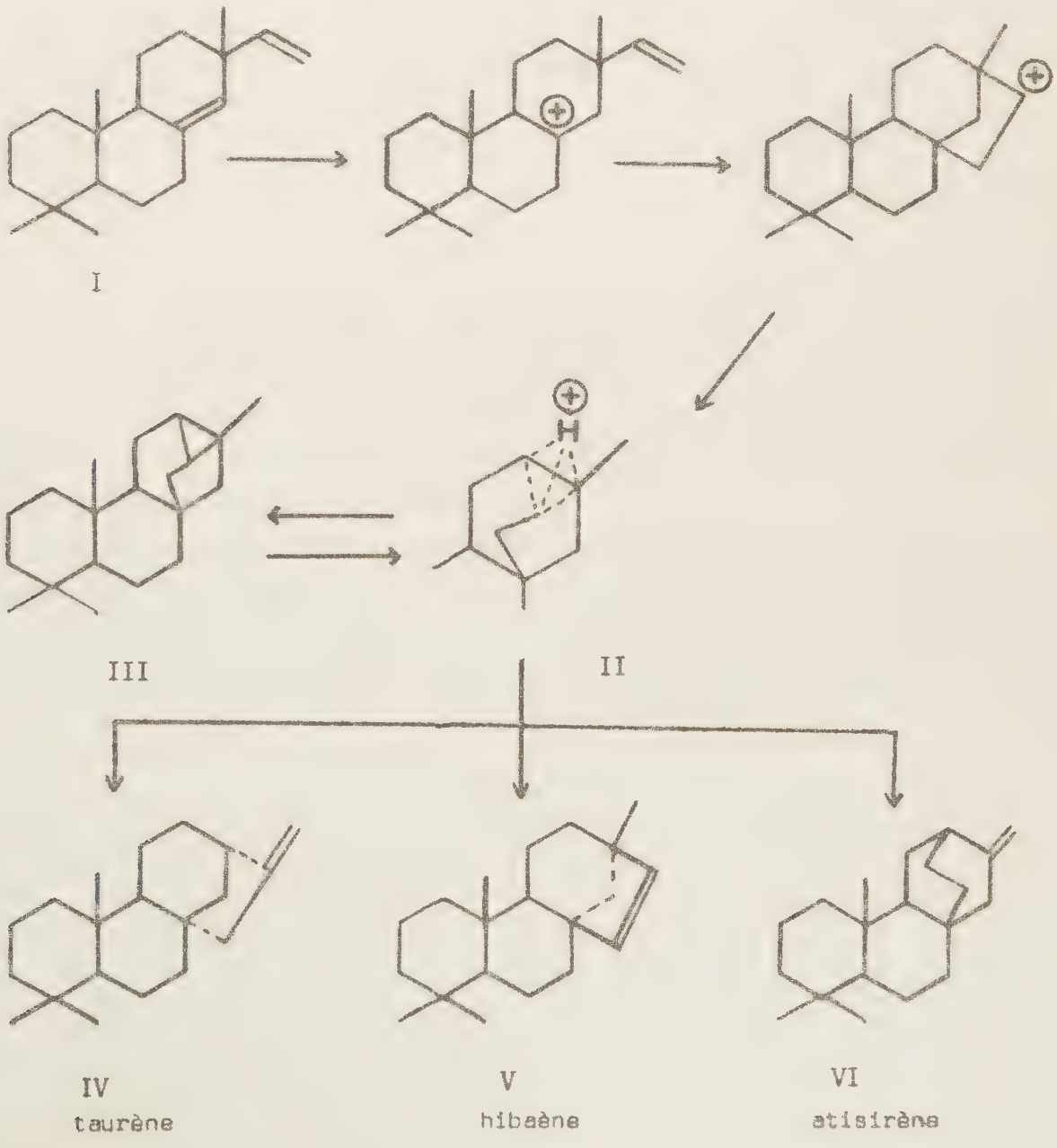
ooo O ooo

TROISIEME PARTIE

SYNTHESES DE DITERPENES TETRACYCLIQUES

I N T R O D U C T I O N

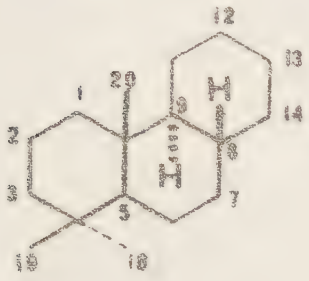
Les diterpènes tétracycliques forment une famille de produits naturels ayant des structures étroitement liées. Les systèmes bicyclo(3:2:1)et bicyclo(2:2:2)octane des cycles C et D sont caractéristiques de ces composés. Ces systèmes peuvent provenir formellement de la cyclisation d'un pimaradiène I convenablement orienté par l'intermédiaire d'un cation non classique II (1) dont la forme non protonée III existe dans la nature (2).



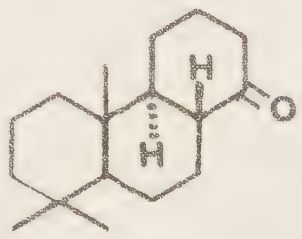
/ Synthèses de diterpènes tétracycliques /

La plupart des synthèses totales des diterpènes tétracycliques ont été réalisées en deux grandes étapes.

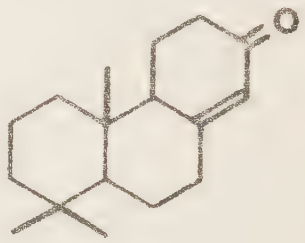
La première étape consiste à synthétiser des intermédiaires tricycliques ayant un squelette podocarpane VII dont le cycle C est fonctionnalisé: Par exemple les composés VIII et IX. De tels composés ont été déjà préparés lors des synthèses de diterpènes tricycliques (3).



VII



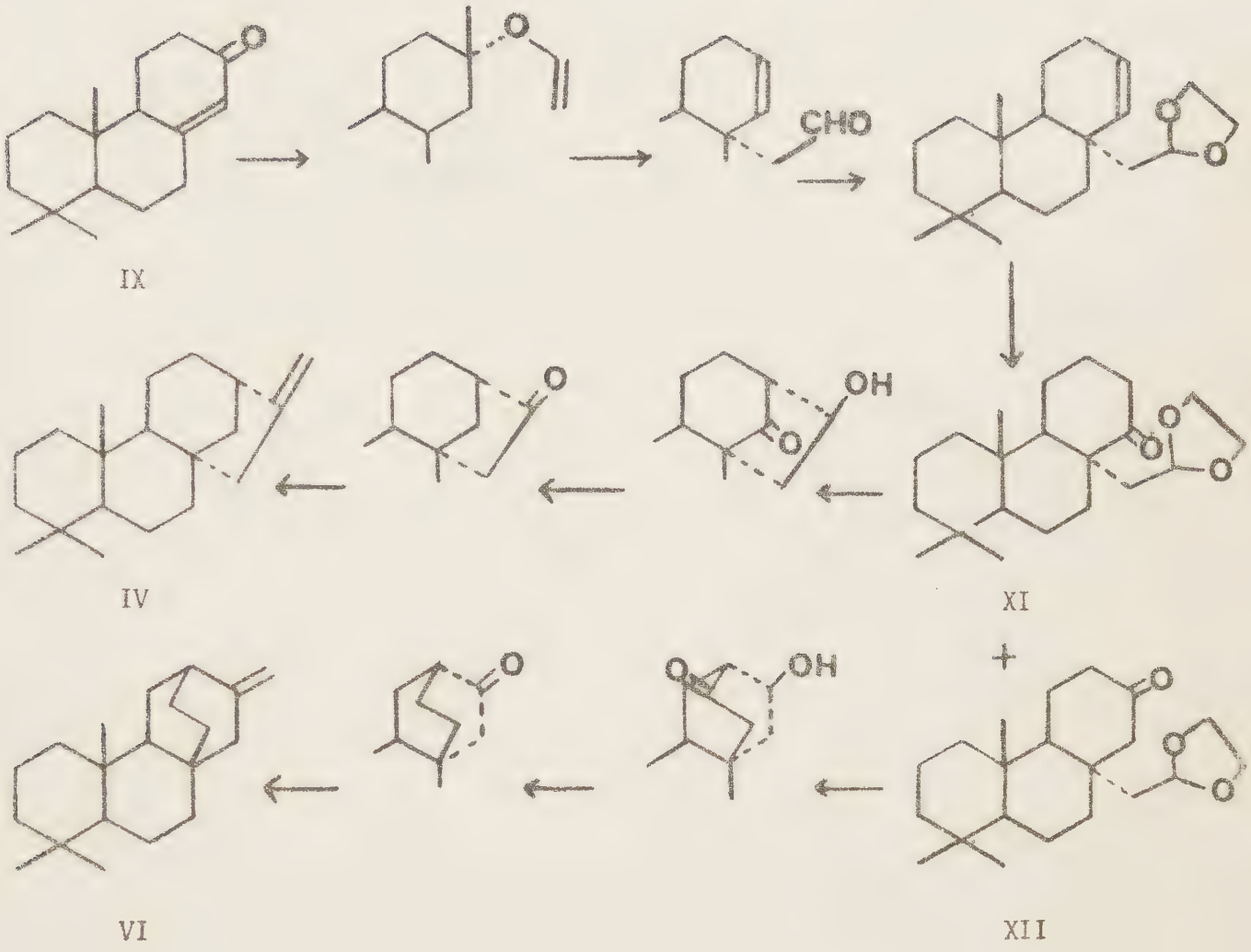
VIII



IX

Dans la deuxième étape on édifie le système ponté des cycles C et D. Cette étape peut être réalisée par l'introduction d'une chaîne carbonée en 8 ou en 13 sur un squelette podocarpane VII et cyclisation de celle-ci. Etant donné que cette chaîne est l'amorce du futur cycle D, sa stéréochimie sera la stéréochimie de ce cycle.

Ainsi la cyclisation d'une chaîne branchée en 8 α sur un squelette podocarpane (par exemple XI et XII) conduit aux diterpènes tétracycliques ayant le cycle D sur la face α de la molécule (en trans par rapport au méthyle angulaire en 10) par exemple kaurène IV et atisirène VI (4).



IX

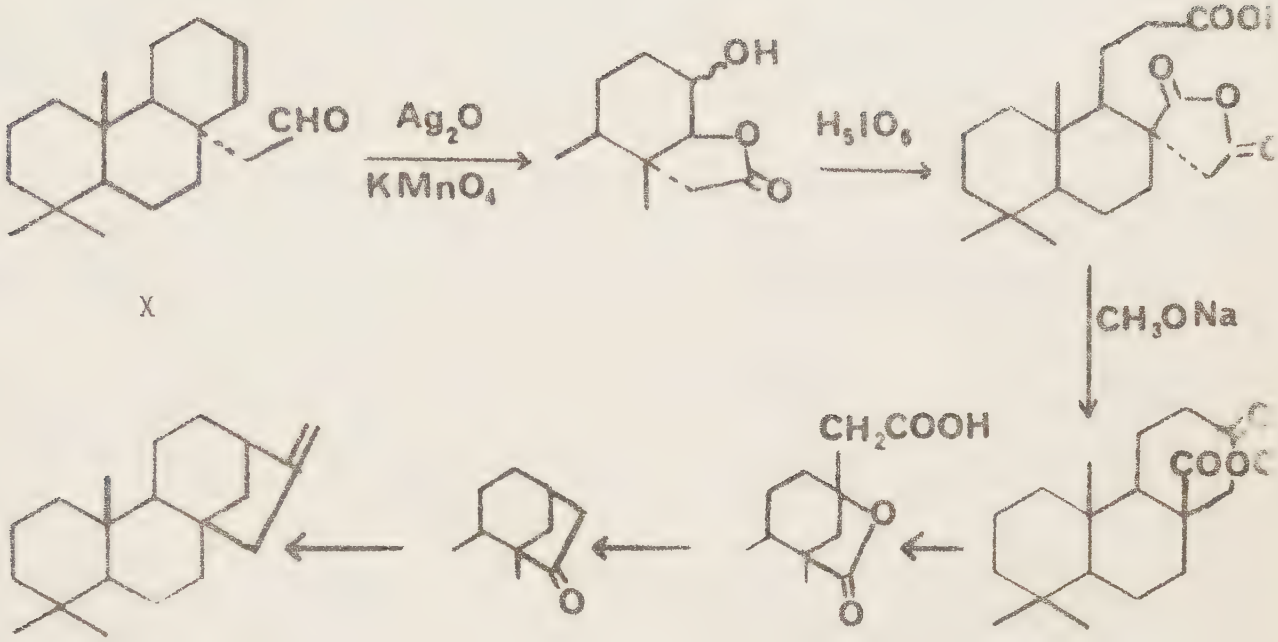
IV

XI

VI

XII

D'autre part, la cyclisation d'une chaîne branchée en 8β donne le squelette de phyllocladène XIV (5). L'introduction d'un substituant en 8 β par alcoylation directe est difficile, probablement à cause de l'encombrement de la face β de la molécule (présence du méthyle angulaire en 10). La synthèse de podocarpanes substitués en 8β se fait en général, à partir d'un podocarpane substitué en 8α X par ouverture du cycle C et cyclisation à nouveau en milieu basique, conduisant à une jonction de cycles trans-anti-trans XIII plus stable (6).



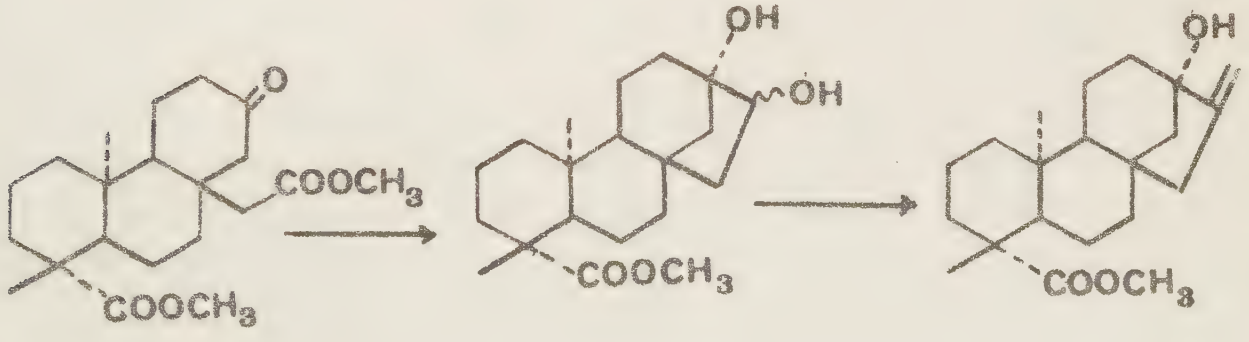
X

XIV

XIII

Les cyclisations effectuées dans des synthèses de ce type, utilisent en général des réactions d'aldolisation. Les synthèse du (±) kaurène IV et de (±) atisirène VI (4), la synthèse de l'hibaène V (7), de l'acide kaurenoïque et du monogynol (8) en sont les exemples les plus représentatifs.

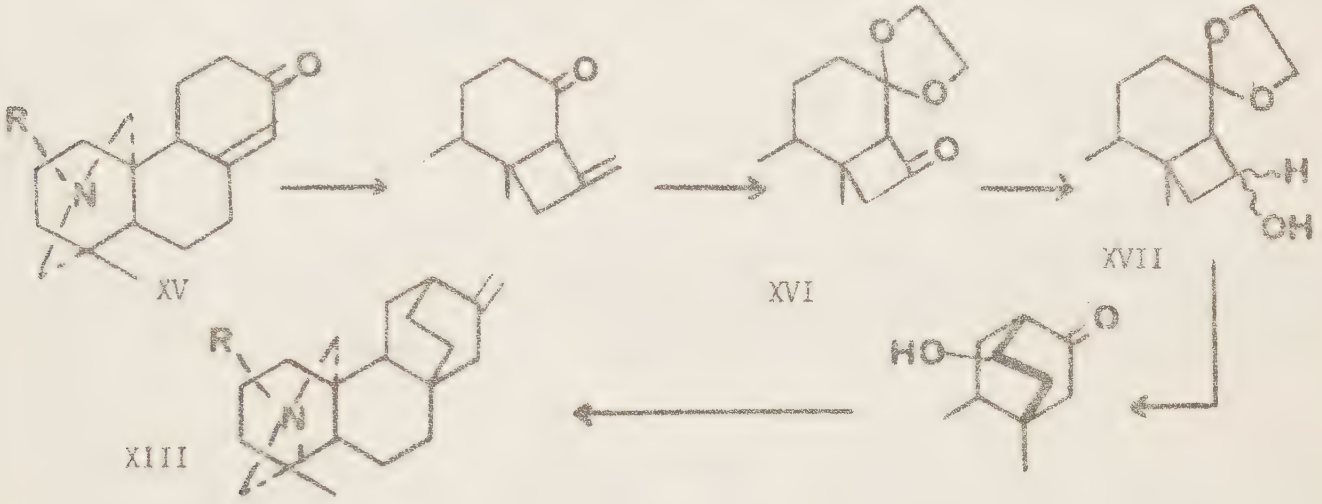
Dans la synthèse de stéviol, le système hydroxy-1, bicyclo (3.2.1.) octa est obtenu par une condensation du type acyloïne (9).



stéviol

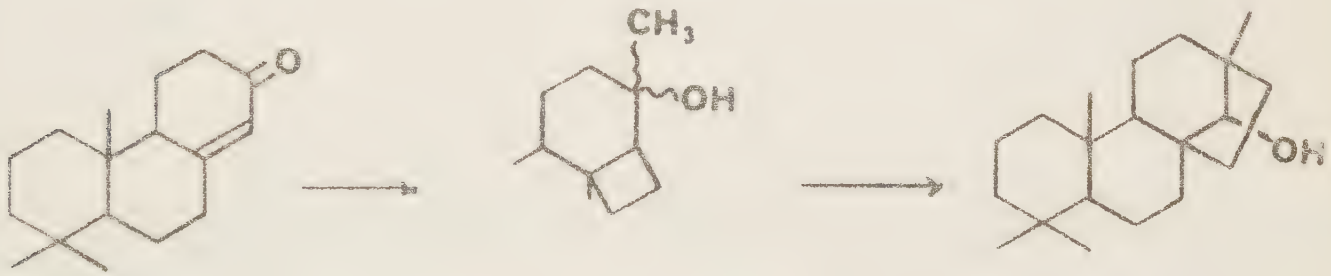
Le réarrangement d'un bicyclo (4.2.0.) octane en bicyclo (2.2.2.) ou bicyclo (3.2.1.) octane, a été aussi utilisé dans la synthèse du système ponté des cycles C et D de diterpènes tétracycliques (10, 11).

Ainsi le système bicyclo (2.2.2.) octane de l'atisine XVIII est obtenu par traitement en milieu acide du cyclobutanol XVII. Ce dernier est obtenu par addition photochimique d'allène sur la cétone conjuguée XV, ozonolyse de la double liaison exocyclique et réduction de la cétone XVI obtenue (10).



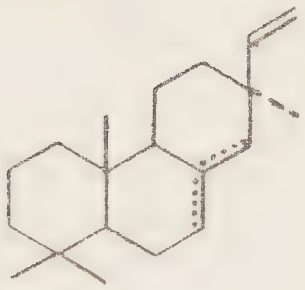
XV XVI XVII XIII

Le système bicyclo (3.2.1.) octane de l'hibane XX a été obtenu dans notre laboratoire (11) en traitant en milieu acide le cyclobutanol XIX.

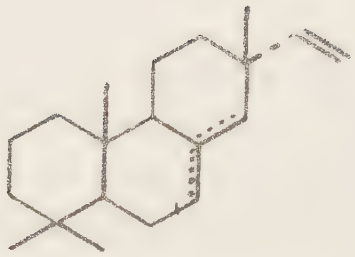


IX XIX XX

Une autre série de synthèses de diterpènes tétracycliques a été effectuée à partir des composés tricycliques substitués en 13. Ces intermédiaires tricycliques sont obtenus en général à partir de diterpènes naturels de la série pimaradiène XXI et isopimaradiène XXII.

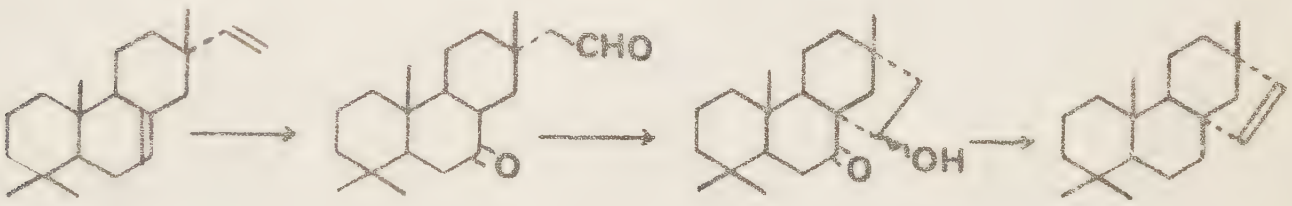


XXI



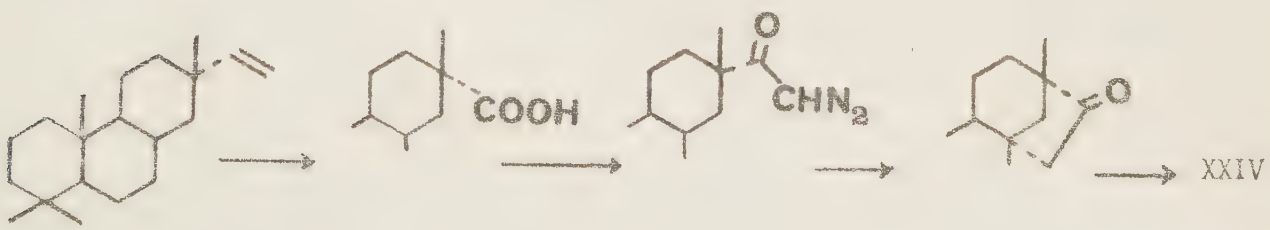
XXII

E. WENKERT (13) a obtenu l'isohibaène XXIV par cyclisation et deshydratation en milieu basique du céto-aldéhyde XXIII obtenu lui-même par hydroboration de l'isopimaradiène 7,15 XXII suivie d'une oxydation.



XXII XXIII XXIV

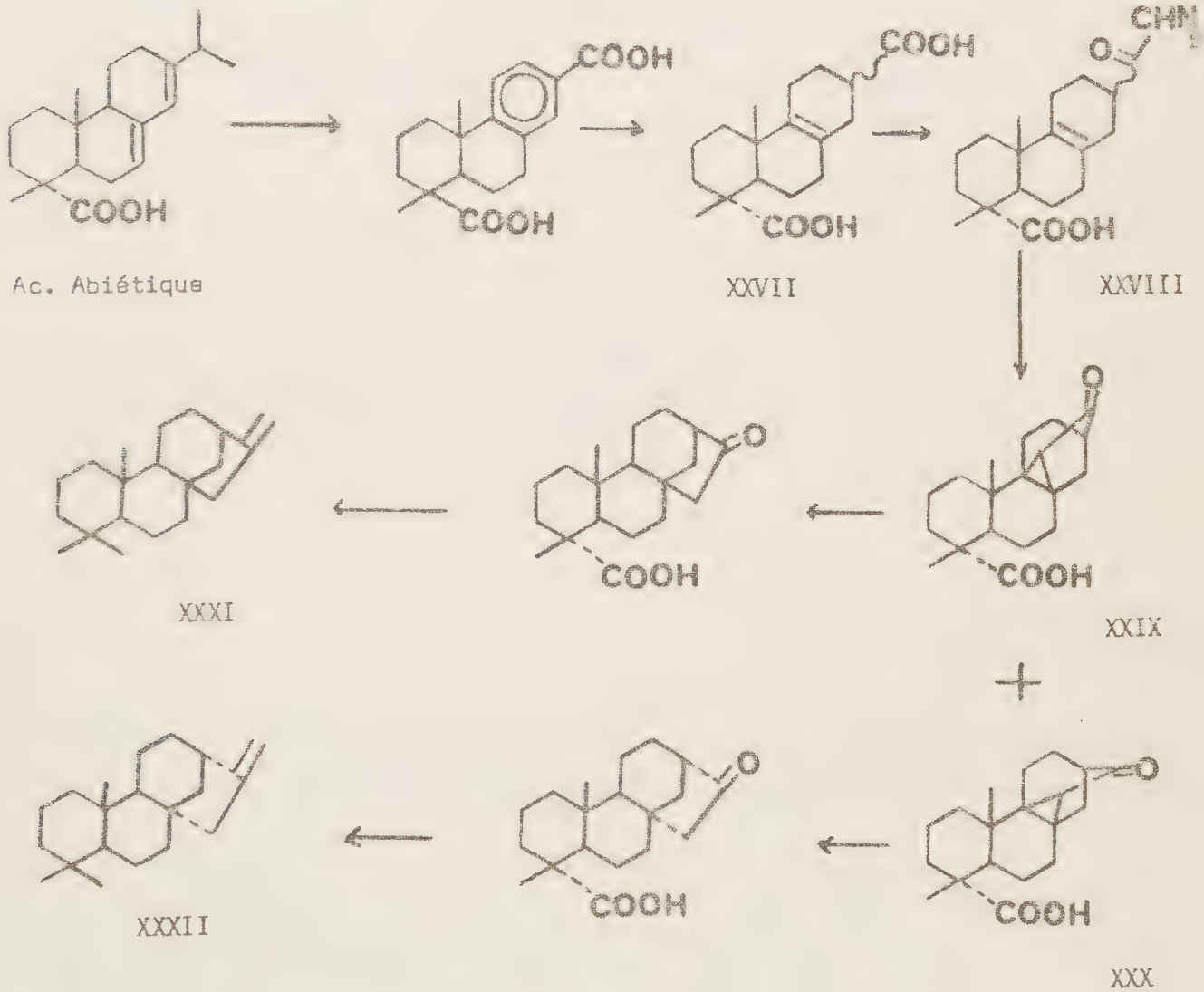
Le même composé XXIV est obtenu par VOSHIKOSHI (14) à partir de l'isopimarène-15 XXV en utilisant la cyclisation photochimique de la diazocétone XXVI



XXV XXVI

Récemment, la synthèse du (+) kaurène XXXII et du (+) phyllocladène XXXI a été effectuée (15) à partir du diacide XXVII provenant lui-même de l'acide abiétique.

Ce diacide est transformé en un mélange de diazocétones XXVIII épimères en 13, qui donnent ensuite les deux cyclopropylcétones XXIX et XXX séparables par chromatographie. L'ouverture des cyclopropanes par le lithium dans l'ammoniac conduit respectivement au squelette du (+) phyllocladène XXXI et du (+) kaurène XXXII.



Ac. Abiétique

XXVII

XXVIII

XXIX

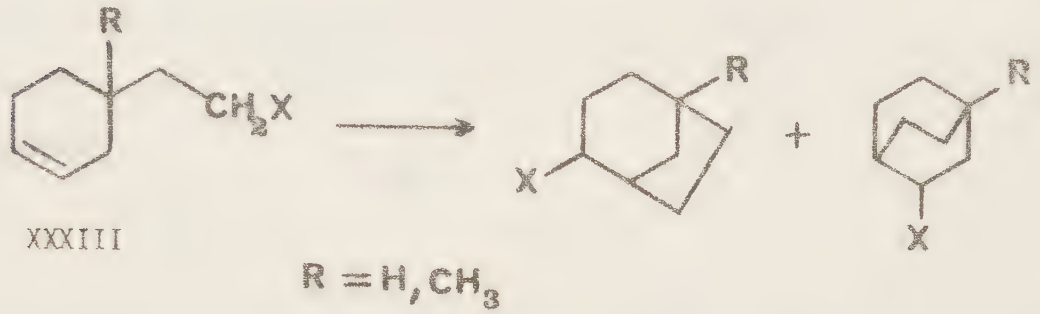
XXX

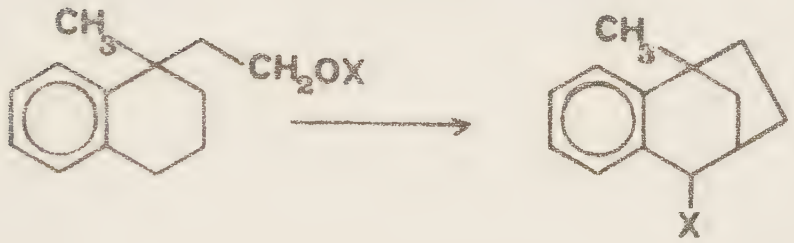
XXXI

XXXII

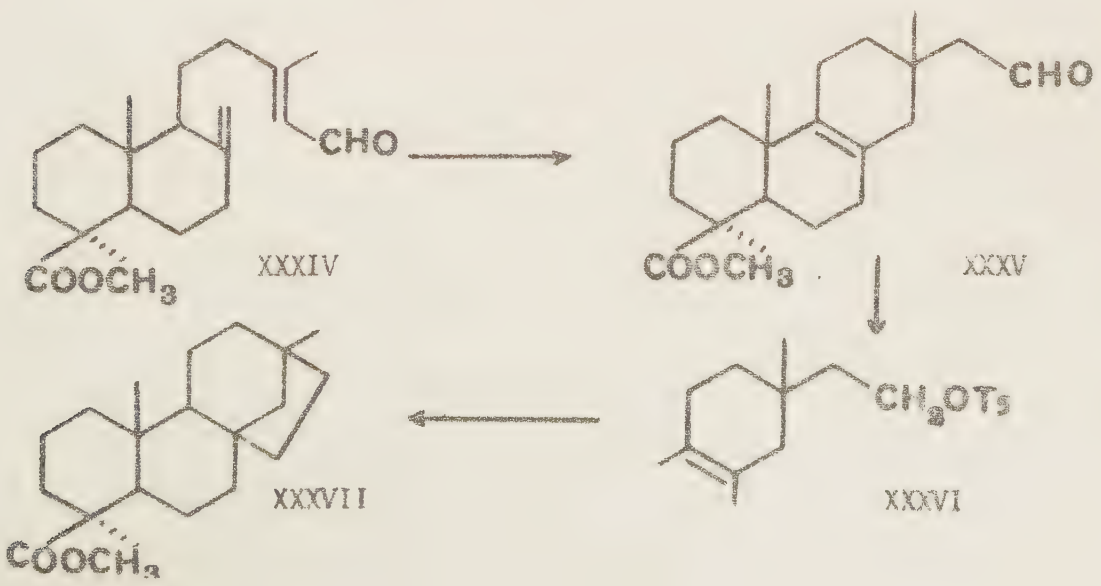
BUT DE NOTRE TRAVAIL

La formation d'un système bicyclo (3.2.1.) et bicyclo (2.2.2) octane par cyclisation solvolytique d'un système cyclohexenylethyle XXXIII est une réaction déjà étudiée dans le cas des molécules simples (16).

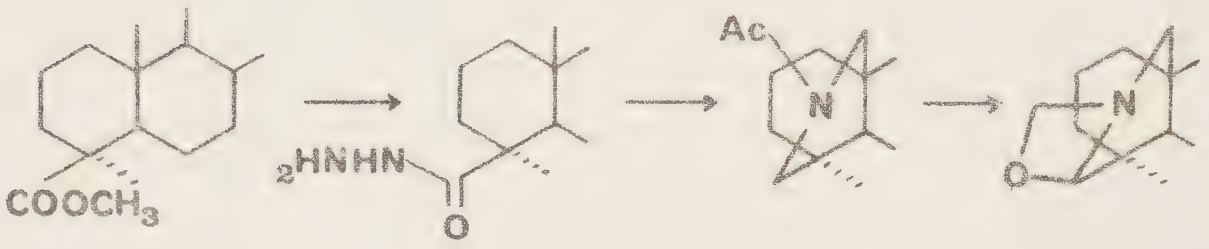




Ce système cyclohexenylethyle est obtenu, sur un squelette tricyclique XXXV par cyclisation acidocatalysée de labdadiènes XXXIV fonctionnalisés en 15 (17).



Nous avons donc pensé que la cyclisation solvolytique de XXXVI pourrait nous conduire, entre autres, au squelette de diterpènes tétracycliques XXXVII. Le groupement fonctionnel en 4 des composés XXXVII permettrait ultérieurement la construction du pont azoté des diterpènes alcaloïdes du type garyine selon une série de réactions déjà décrites (18).

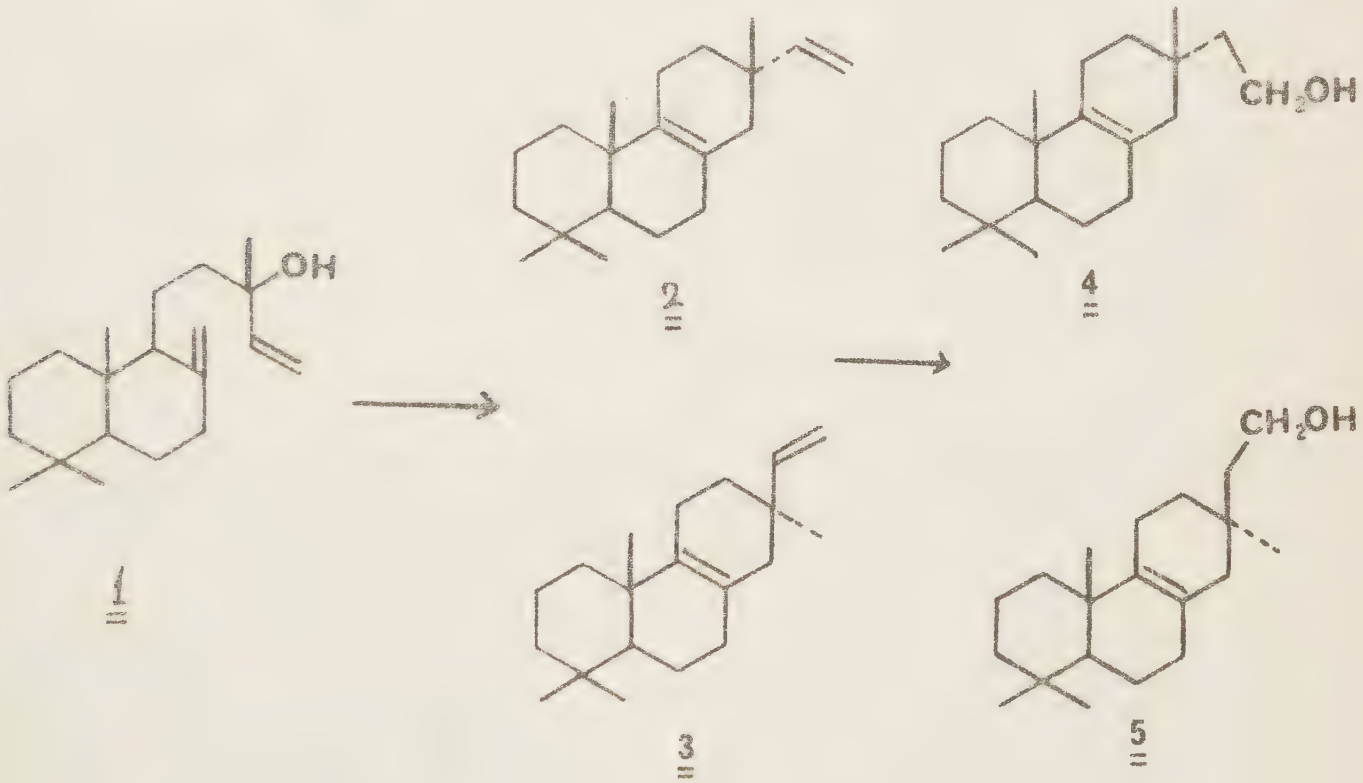


Ainsi une nouvelle voie d'accès aux molécules complexes de diterpènes alcaloïdes serait ouverte, à partir de diterpènes labdadiéniques XXXIV facilement accessibles en quantités importantes.

ooo O ooo

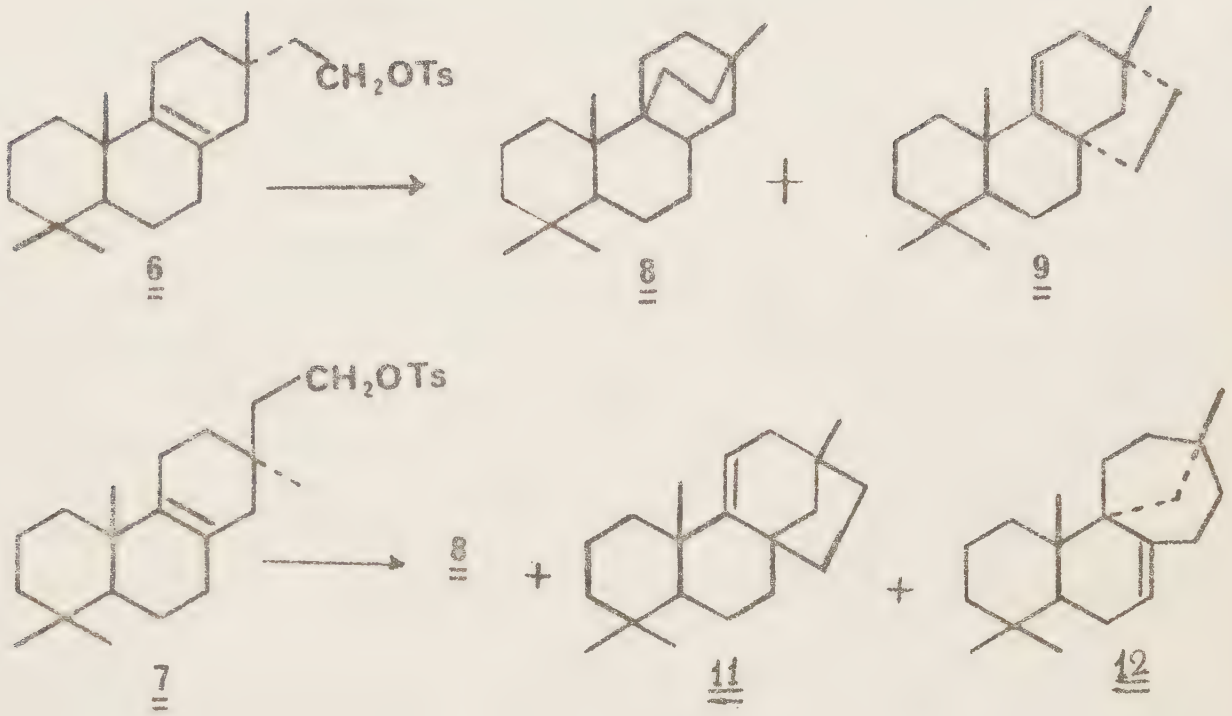
Résumé de nos travaux

Dans un premier temps nous avons étudié la construction du système ponté des cycles C et D sur les intermédiaires tricycliques 4 et 5 non fonctionnalisés en 4. L'hydroxy-16, isopimarène-8 (9) 4 et l'hydroxy-16 pimarène-8 (9) 5 ont été obtenus à partir du manool 1 en deux étapes.

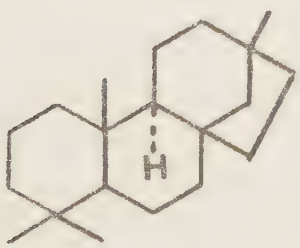


1 2 3 4 5

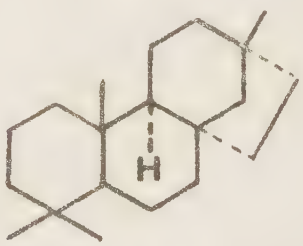
La cyclisation solvolytique de leurs tosylates conduit à l'isohibaène-9, 9, à l'hibaène-9 11 et aux deux squelettes tétracycliques 8 et 12 non isolés dans la nature.



L'hibaène-9 11 et l'isohibaène-9 9 ont été transformés respectivement en hibane 23 et isohibaène 20 comparés à des échantillons authentiques.



23



20

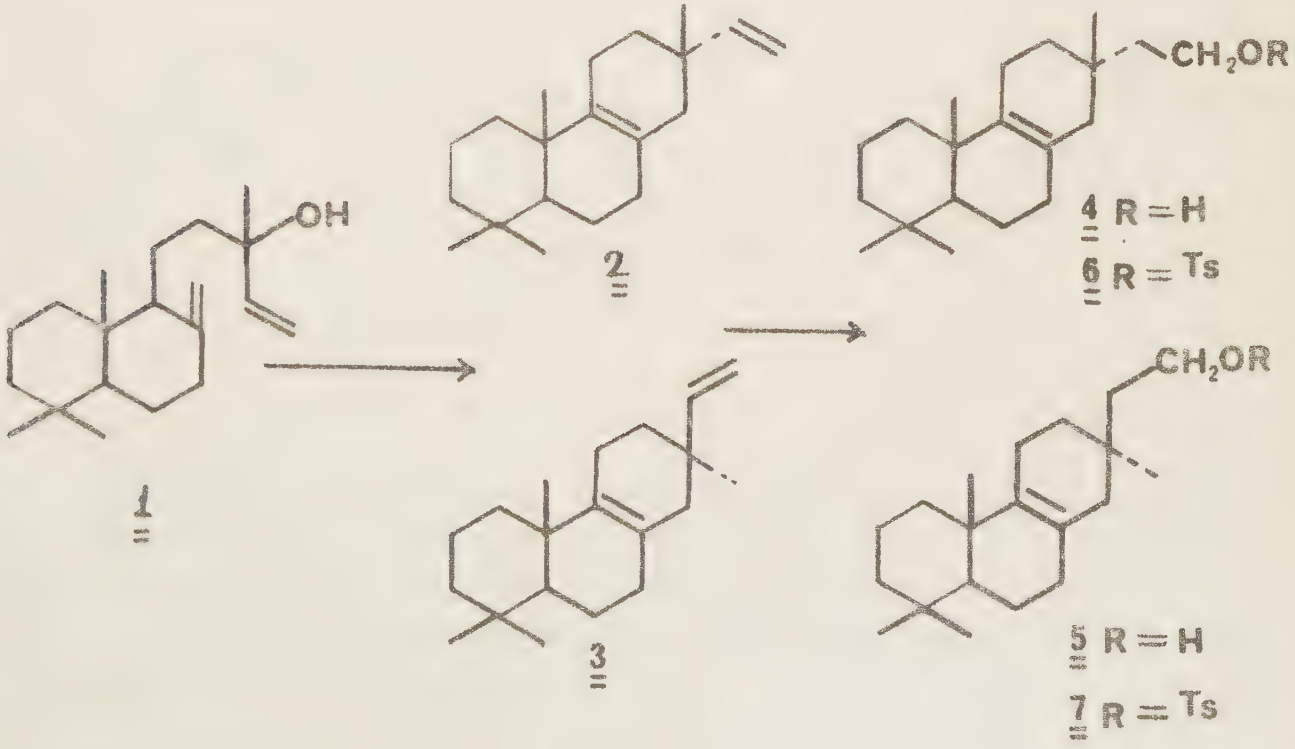
Les structures de deux autres squelettes 8 et 12 ainsi que certains de leurs dérivés seront analysées à l'aide de leurs propriétés spectrales.

Synthèse de l'hydroxy-16, isopimarène-8 (9) et de l'hydroxy-16, pimarène-8 (9).

La cyclisation du manool 1 en milieu acide donne en majorité un mélange de pimaradiènes 2 et 3 (19), séparables par chromatographie sur colonne.

L'hydroboration par le diborane d'une petite quantité d'isopimaradiène-8 (9), 15 2 nous a fourni un échantillon de l'alcool 4 pur. Cet échantillon a servi de référence pour identifier les deux alcools 4 et 5 obtenus par l'hydroboration d'une quantité plus importante (3 à 10 g) du mélange des pimaradiènes 2 et 3. Etant donné que la séparation des alcools 4 et 5 est plus facile que celle des pimaradiènes 2 et 3, la séparation des deux épimères a été effectuée après hydroboration.

L'hydroxy-16, isopimarène-8 (9) 4 et son épimère hydroxy-16, pimarène-8 (9) 5 sont transformés séparément en tosylates 6 et 7 par l'action du chlorure de tosyle dans la pyridine. Les deux tosylates obtenus sont suffisamment purs pour être utilisés dans la suite des réactions sans autre purification.



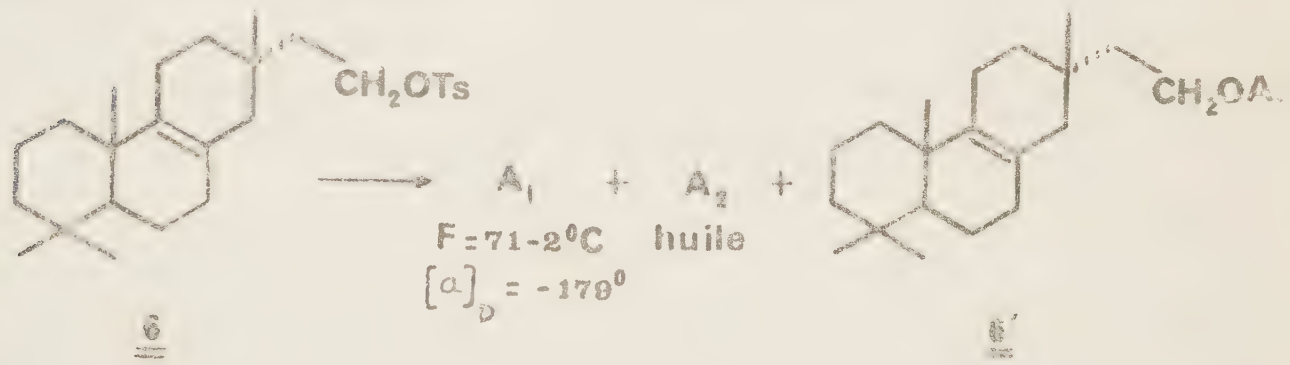
/ Solvolyse des tosylates /

La solvolyse du tosylate de l'hydroxy-16, isopimarène-8 (9) 6 est effectuée dans une solution d'acétate de sodium anhydre et d'acide acétique glacial (0,5 M) à 100°C. L'acétate de sodium, base forte en milieu acide acétique (20), empêche les réarrangements secondaires des carbocations intermédiaires, formés après le départ du groupe tosylate assisté par la double liaison Δ_8 (9). Dans ces conditions la formation d'oléfines est favorisée.

Effectivement au bout d'une heure trente minutes la réaction est terminée et après chromatographie sur colonne de silice, on obtient une fraction contenant des carbures éthyléniques (58 %) et une de seulement 6 % de l'acétate non cyclisé. Une quantité de produits goudronneux non identifiés, forment une troisième fraction.

L'acétate non cyclisé 6' a été identifié par comparaison avec un échantillon préparé à partir de l'alcool 4 pur.

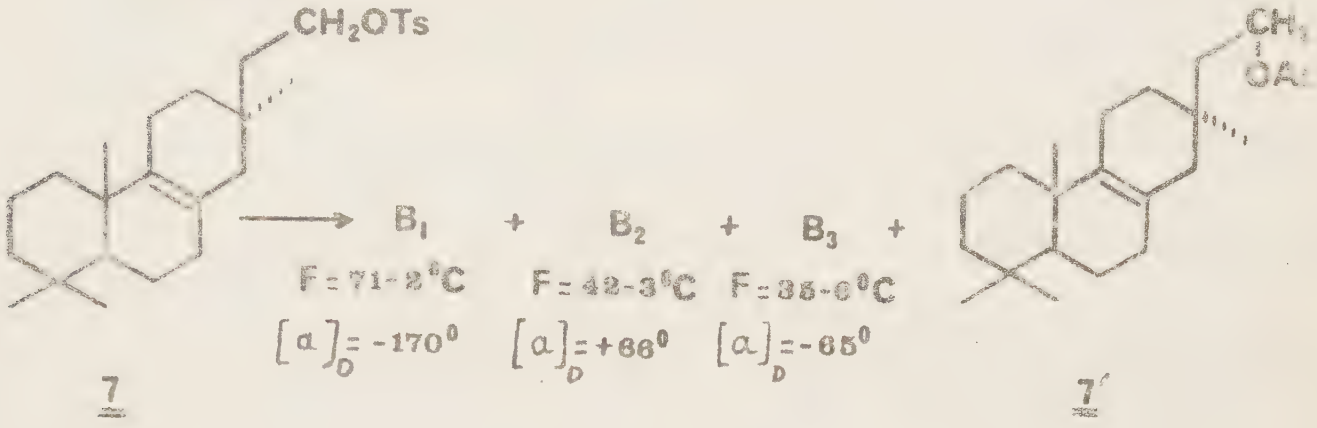
La fraction des carbures qui est homogène en CCM est un mélange des deux produits A_1 et A_2, qui sont séparés par cristallisation fractionnée de l'acétone. Le composé A_1 est obtenu cristallisé pur et le composé A_2, retiré des eaux mères de cristallisation, est obtenu sous forme d'huile souillée d'un peu de A_1. Approximativement le mélange des deux contient 70 % de A_1 et 30 % de A_2.



6 6'

La solvolyse du tosylate de l'hydroxy-16, pimarène-8 (9) 7 est effectuée dans les mêmes conditions. Dans ce cas, il faut attendre au moins cinq heures trente minutes, pour obtenir une disparition complète du tosylate de départ. Cette différence de réactivité peut être expliquée par la conformation du cycle C des pimarènes-8 (9) (voir partie II).

Les produits de cette réaction ont été séparés en CCM préparative. On obtient ainsi trois carbures éthyléniques B_1, B_2 et B_3 avec un rendement total de 70 %, et l'acétate non cyclisé 7' (8 %) qui est identifié par comparaison avec un échantillon préparé à partir de l'alcool 5 pur.



Le carbure A_1 obtenu à partir du tosylate 6 et le carbure B_1 obtenu à partir du tosylate 7 sontidentiques. Ils ont le même point de fusion, et le point de fusion du mélange est sans abaissement notable. Ils ont le même $(\alpha)_D$ et leurs spectres IR, RMN et masse sont superposables.

Tous les carbures A_1, A_2, B_2 et B_3 ont une masse moléculaire de 272 (spectre de masse) et présentent en RMN un proton oléfinique entre 5,0 et 5,5 ppm et quatre méthyles tertiaires.

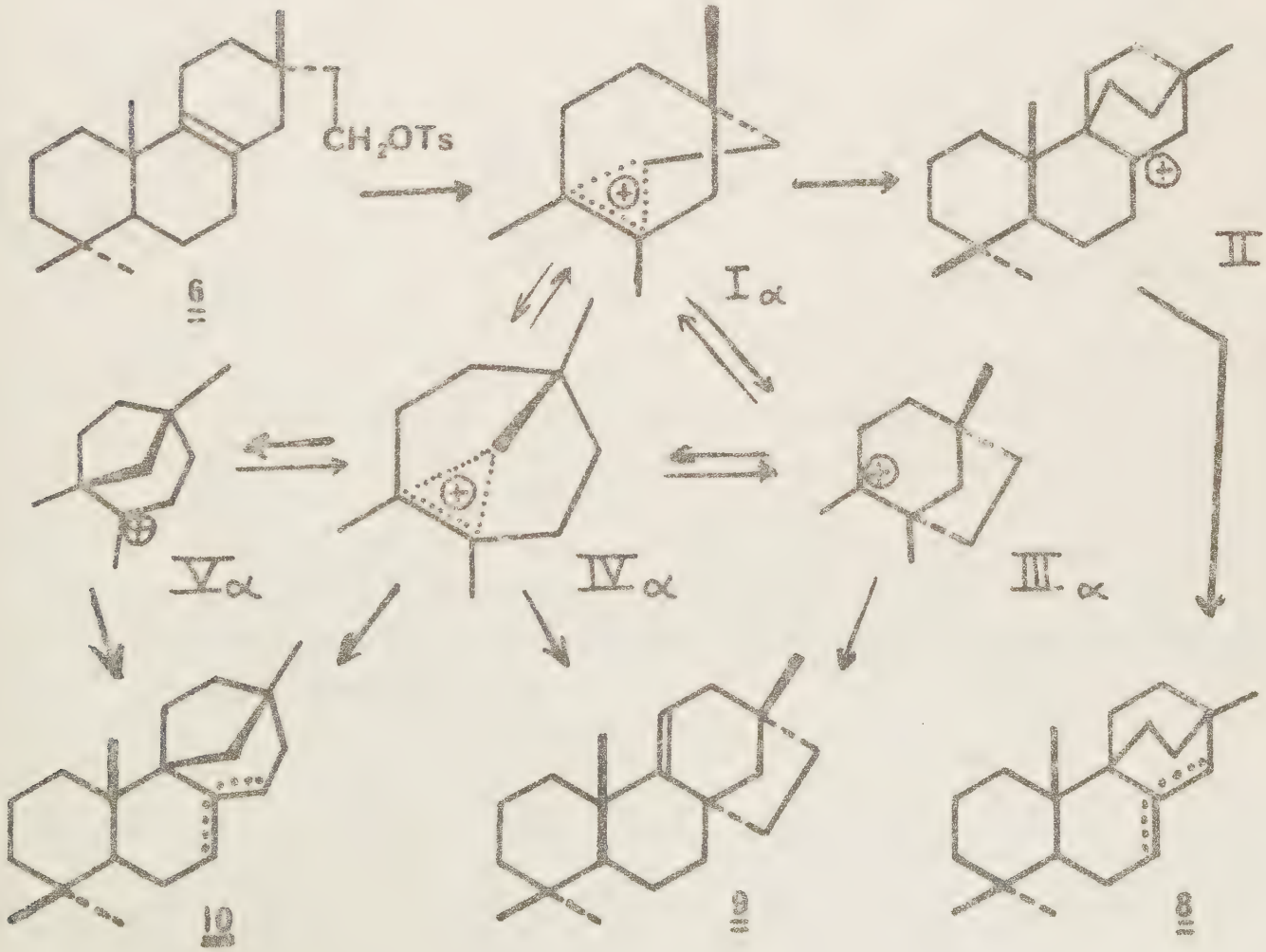
Avant de regarder de plus près la structure de ces produits, examinons d'abord les possibilités de cyclisation des tosylates 6 et 7.

Mécanisme de la cyclisation solvolytique des tosylates

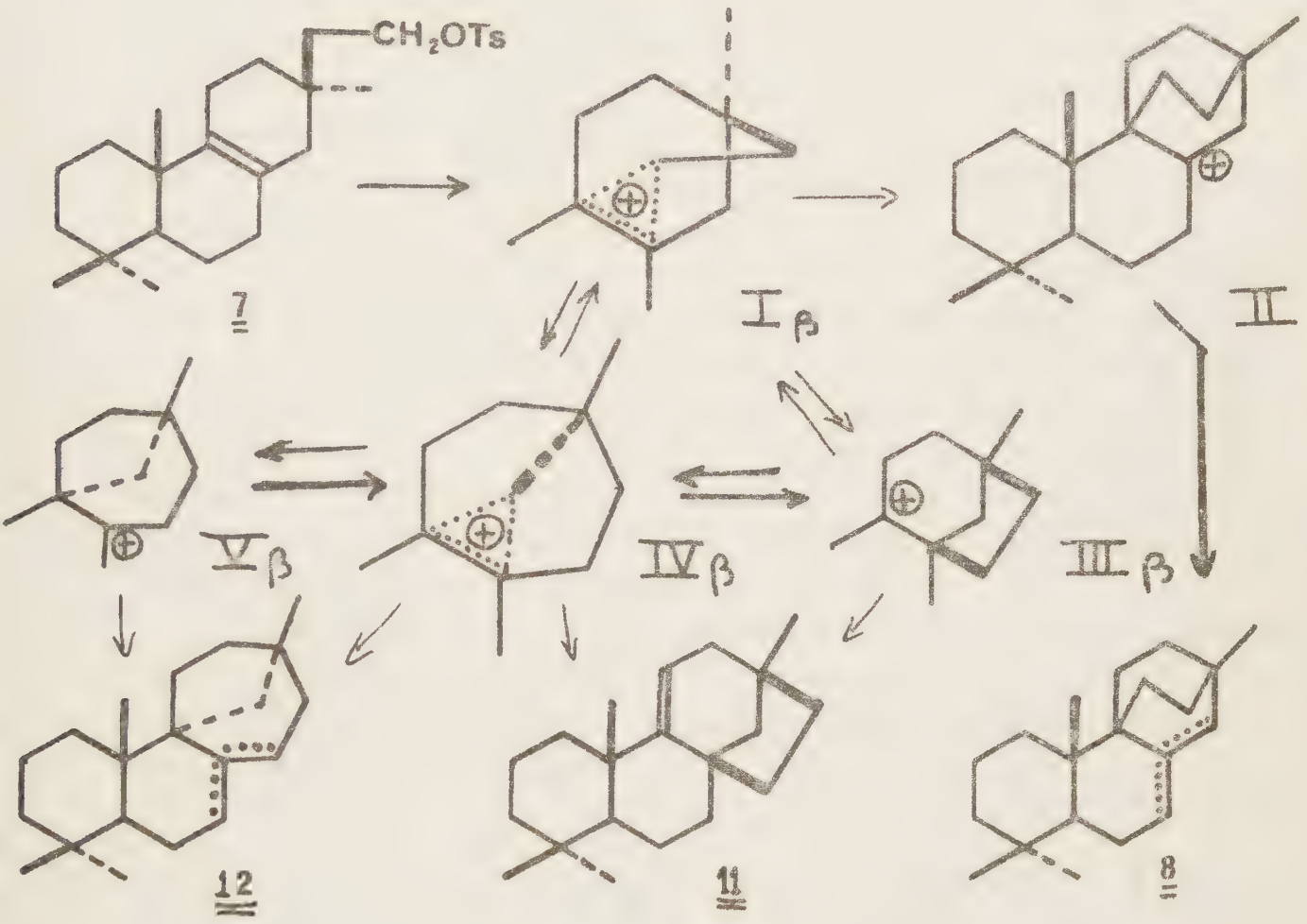
Il est probable que la solvolyse des tosylates 6 et 7 s'effectue selon le mécanisme de la cyclisation solvolytique du para-bromobenzenesulfonate de (méthyl-1, cyclohexène-2,yl)-2, éthyle (XXIXR=Me, X = Bs, page 112) proposé par C. CHUIT (16b).

Dans ce cas la solvolyse du tosylate 6 avec la participation de la double liaison Δ8 (9) conduit au cation non classique Iα en équilibre avec les cations II et IIIα . Le cation IIIα à son tour donne le cation non classique IV α en équilibre avec les cations IIIα et Vα.

Etant donné que les produits obtenus sont des oléfines, on peut supposer qu'ils sont formés à partir des cations II, IIIα et Vα , par élimination d'un proton. Ainsi le cation II peut être le précurseur de l'oléfine 8, le IIIα celui de l'oléfine 9 et le Vα celui de l'oléfine 10.



De la même manière la solvolyse du tosylate 7 conduira aux cations II, IIIβ et Vβ, qui par élimination d'un proton induisent les oléfines 8, 11 et 12.



On remarque tout de suite que la formation du système bicyclo (2.2.2) octane, annule l'asymétrie de la molécule au niveau du carbone 13, et conduit dans les deux cas à un carbocation commun II.

Le produit commun que nous avons obtenu (A_1 et B_1) pourrait donc provenir de ce carbocation commun II et pourrait avoir la structure de l'oléfine 8. Nous lui avons attribué la formule 8 avec la double liaison Δ 7(8) sur la base des données suivantes.

/ Structure du produit commun /

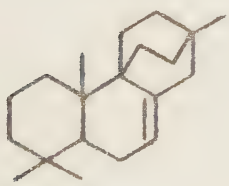
Le spectre RMN du produit commun présente quatre méthyles tertiaires et un proton oléfinique à 5,3 ppm. Le signal de ce proton, de largeur à mi-hauteur de 8 Hz, est en faveur de la structure 8 avec la double liaison en Δ7(8). Le proton en 14 d'une double liaison Δ8(14) n'ayant aucun couplage J_3 possible, ne peut donner un signal aussi élargi (21).

Le spectre de masse de ce composé ne présente pas de fragementations prédominantes.

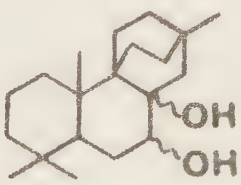
Afin de mettre en évidence cette structure nous avons dégradé ce composé et nous avons examiné les spectres des produits de dégradation.

L'action de tétroxyde d'osmium dans la pyridine sur le produit commun (A_1 ou B_1) donne le diol 15 qui, traité par l'acide periodique donne le céto-aldéhyde 16 avec un bon rendement. En IR on observe deux bandes d'absorption carbonyle à 1730 cm^{-1} et 1710 cm^{-1} et la vibration de valence caractéristique de la liaison-CH aldéhydique à 2830 cm^{-1} et 2730 cm^{-1}. Le proton aldéhydique en RMN apparait sous forme de triplet mal résolu.

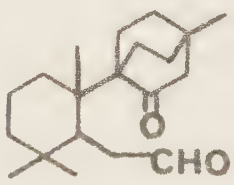
La décarbonylation de l'aldéhyde par le complexe tris(triphenylphosphine) chloro, rhodium (22) donne la cétone 17. Le spectre RMN de ce composé présente quatre singulets dus aux quatre méthyles tertiaires, et un doublet dû au méthyle secondaire à C-5, 0,80 ppm.



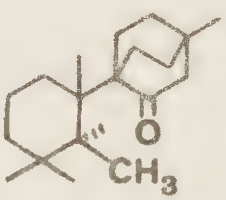
8



15

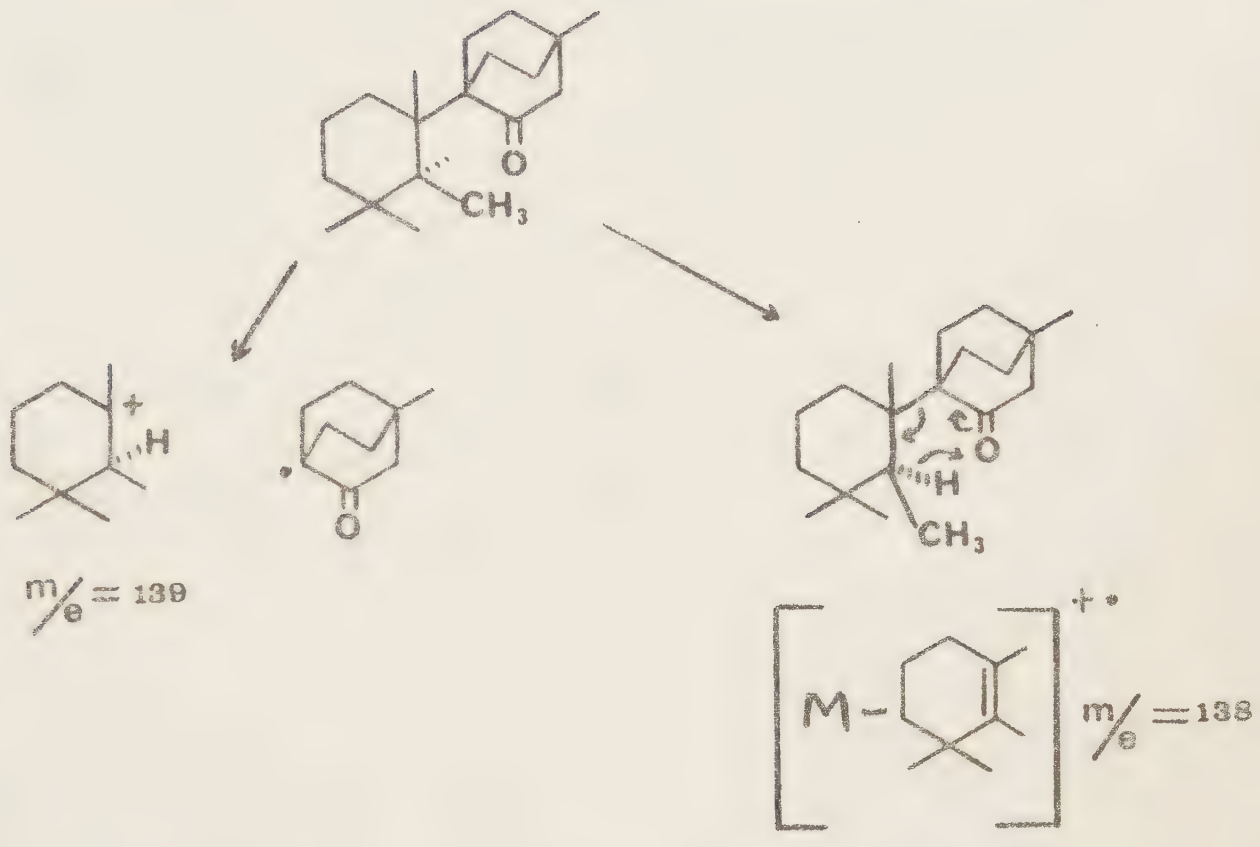


16



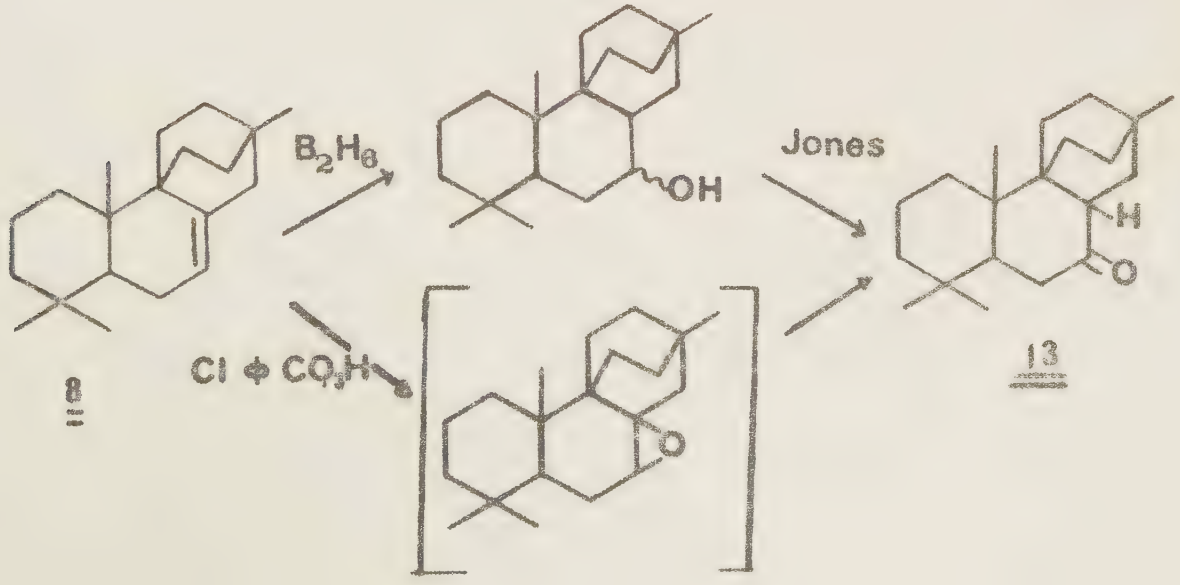
17

La formation des ions de masse $\frac{m}{e}$ = 138 (85 % de pic de base) et $\frac{m}{e}$ = 139 (80 % de pic de base), observés sur son spectre de masse, met en évidence la rupture de la liaison C_9-C_{10}.

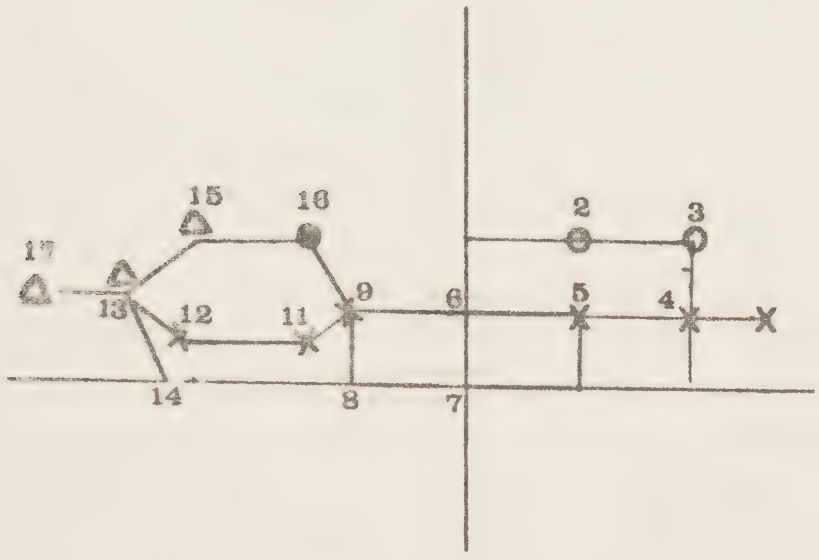


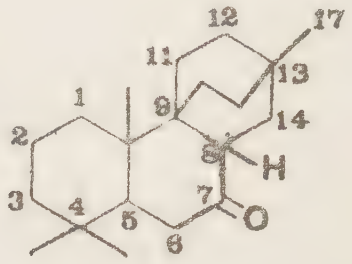
L'hydroboration du produit commun 8, suivie d'une oxydation avec le réactif de Jones, conduisent avec un bon rendement à la cétone 13. Le même composé est obtenu par traitement de l'oléfine 8 par unemole d'acide m-chloro perbenzoïque dans le chloroforme. Nous n'avons pu isoler l'intermédiaire époxyde, qui se réarrange au cours de la réaction pour donner la cétone 13.

Cette cétone présente en IR une bande d'absorption à 1710 cm^{-1}. Son spectre de RMN présente quatre méthyles tertiaires et trois protons en α du carbonyle entre 2,0 ppm et 2,3 ppm.



En dichroïsme circulaire on observe un effet Cotton négatif $\Delta\varepsilon_{290}$ =-0,54 ; $\Delta\varepsilon_{305}$ = -0,335. Cet effet peut être expliqué en examinant le diagramme des octants représenté ci-dessous (26).





XX atomes disposés symétriquement

● atomes à contribution positive

O atomes à contribution négative

Δ atomes près du plan XY; sans contribution.

La contribution positive du carbone 15 est annulée par la contribution négative des atomes C_2 et C_3. Les carbones C_{13}, C_{16} et C_{17} se trouvant sur, ou au moins très près du plan vertical (perpendiculaire à celui de la liaison C=O) ont une contribution nulle (23).

Si on traite la cétone 13 par un excès d'acide m-chloroperbenzoïque, on obtient une lactone. Ce composé présente en IR une bande d'absorption à 1735 cm^{-1} et en RMN présente un proton à 4,65 ppm et deux protons à 2,35 ppm. C'est effectivement ce qu'on peut attendre du système $-CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O\overset{|}{C}H-$ du cycle B de la lactone 14.

13 14

Isohibaène-9 (11)

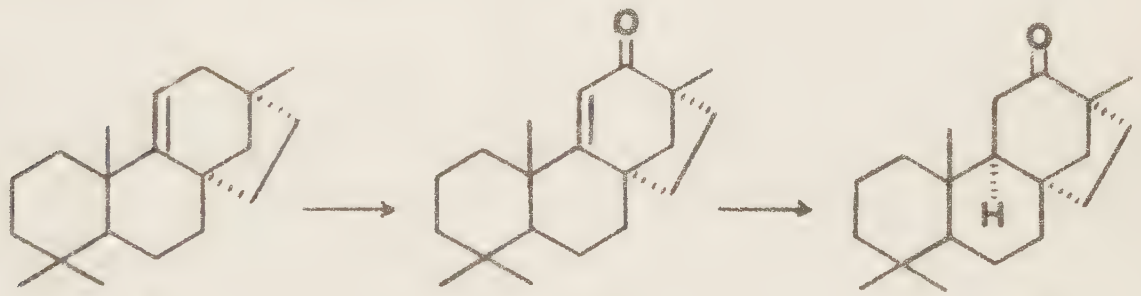
Le composé A_2 provenant de la solvolyse du tosylate 6, est l'isohibaène-9 9. Sa structure a été prouvée en le transformant en isohibane 20.

Plusieurs tentatives d'hydrogénation de ce composé en utilisant comme catalyseurs l'oxyde de platine et le palladium sur charbon à 5 % et à 10 %, n'ont pas réussi.

Pour réduire la double liaison Δ9(11), nous avons dû effectuer la série des réactions suivantes :

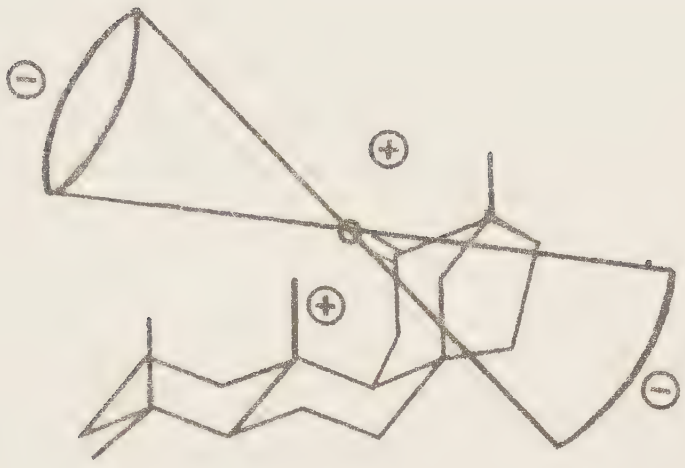
L'oxydation du composé 9 par le complexe anhydride chromique-pyridine dans le chlorure de méthylène (24) donne la cétone conjuguée 18. Comme le produit 9 est toujours souillé du carbure 8, cette oxydation donne aussi d'autres cétones conjuguées provenant de l'oxydation du composé 8. La cétone 18 est séparée facilement de ce mélange par CCM préparative.

La réduction de la cétone conjuguée 18 par le lithium dans l'ammoniac et l'oxydation du produit brut obtenu par le réactif de Jones, donnent la cétone saturée 19 avec un rendement de 80 %.

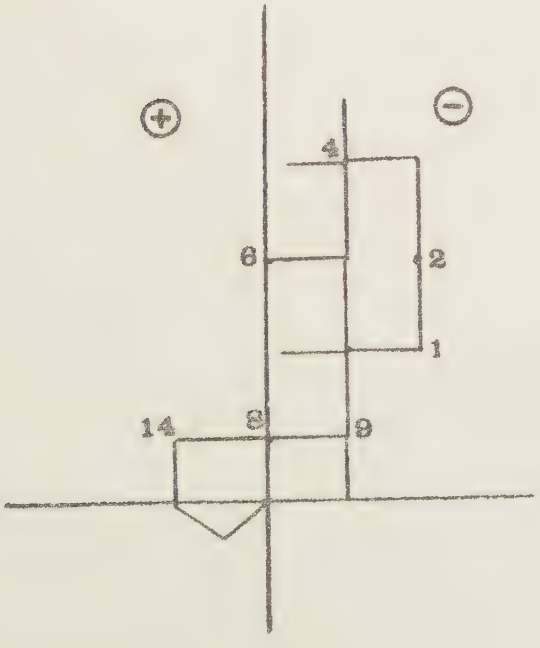


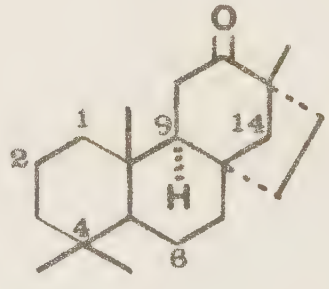
9 18 19

Le spectre RMN de ce produit permet de confirmer la présence de quatre méthyles tertiaires. Le signal d'un de ces méthyles est déplacé vers les champs faibles, ce qui est en accord avec une jonction de cycles trans-anti-cis, plaçant le méthyle 20 très près du carbonyle et en dehors du cône d'anisotropie de ce dernier (25).

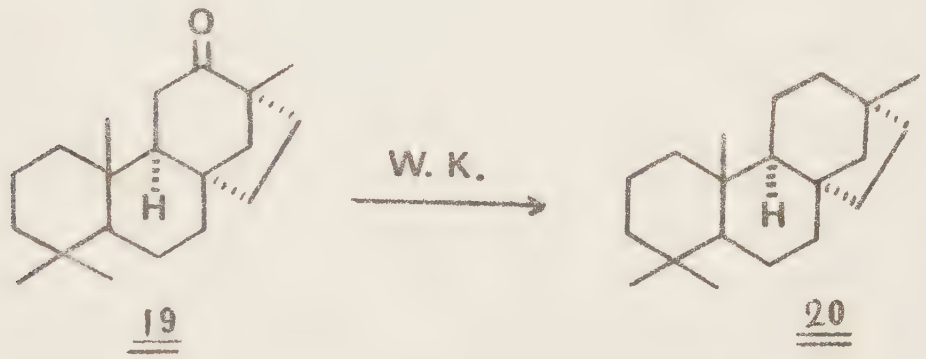


L'effet Cotton négatif et intense, présenté par cette cétone ($\Delta\varepsilon$ = -1,75) apporte une confirmation de sa structure. Effectivement l'application de la règle des octants (26) à la structure 19 prévoit un effet Cotton fortement négatif.





Finalement la réduction de la cétone 19 par une réaction de WOLFF-KISCHNER (12) conduit quantitativement à l'isohibane 20. L'échantillon d'isohibane préparé par cette série de réactions s'est avérée identique à un échantillon préparé par le Professeur VOSHIKOSHI (14).



19 20

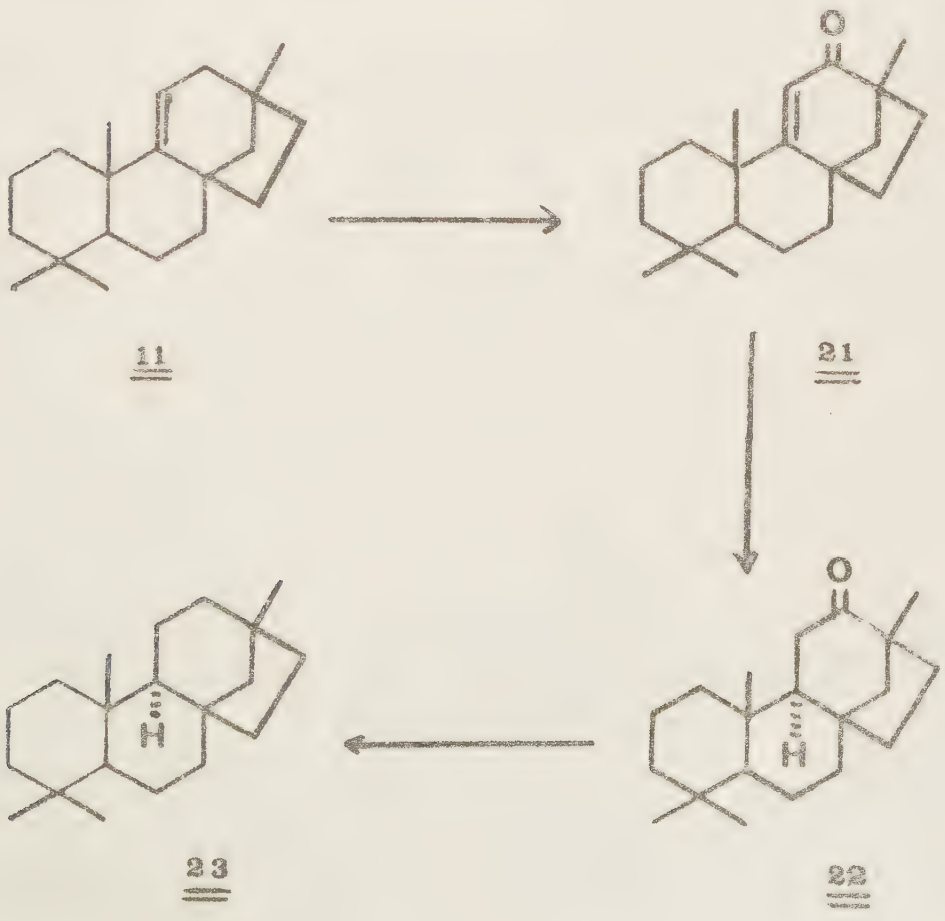
ooo o ooo

Hibaène-9(11)

Le composé B_2 provenant de la solvolyse du tosylate 7 est l'hibaène-9 (11) 11. Sa structure a été prouvée en le transformant en hibane 23 par la même série des réactions que dans le cas d'isohibaène-9 (11) 9.

L'oxydation du composé B_2 avec le complexe anhydride chromique-pyridine dans le chlorure de méthylène, conduit avec un rendement de 92 % uniquement à la cétone conjuguée 21. Cette cétone est réduite par le lithium dans l'ammoniac liquide et le produit brut obtenu est oxydé avec le réactif de Jones. On obtient ainsi la cétone saturée 22.

Ce produit a été comparé à un échantillon de son énantiomère fourni par le Professeur G. Ourisson (2). Ils ont les mêmes points de fusion et leurs spectres de RMN sont superposables. D'autre part, ils ont un $(\alpha)_D$ opposé et leurs spectres de dichroïsme circulaire sont images l'un de l'autre. Enfin, une réduction de Wolff Kisner sur la cétone 22 donne l'hibane 23. Cet échantillon a été comparé à un échantillon d'hibane préparé dans notre laboratoire de façon différente (11). Ils se sont avérés identiques.



11 21 22 23

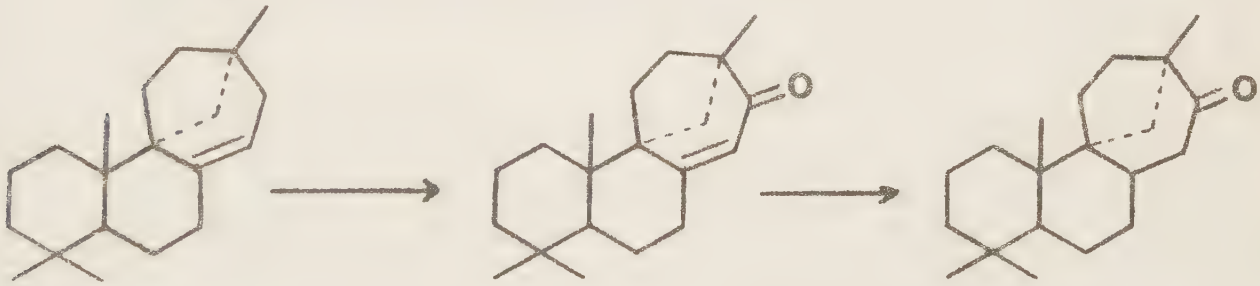
/ Dernière structure tétracyclique /

Au dernier produit B_3 provenant de la solvolyse du tosylate 7 nous avons attribué la structure 12 (page 120).

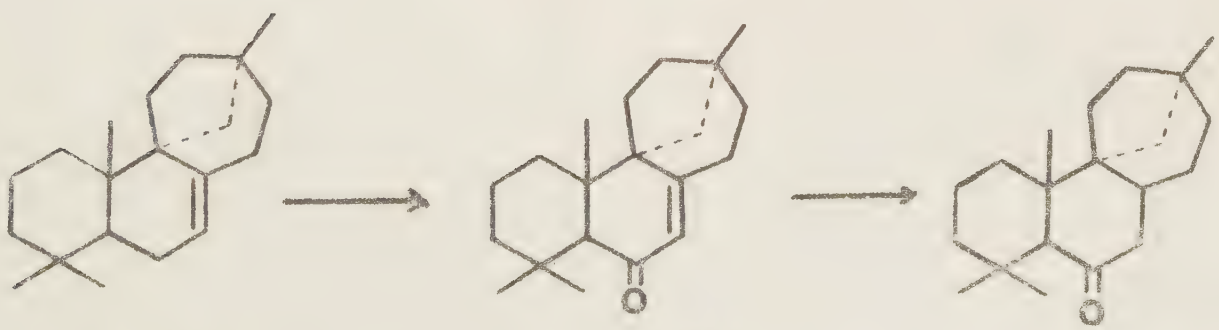
Ce composé présente en RMN quatre méthyles tertiaires et un proton oléfinique à 5,25 ppm. Le signal élargi de ce proton (largeur à mi-hauteur de 9 Hz) prouve qu'il existe un couplage avec un ou plusieurs protons allyliques (21), ce qui est en accord tant avec la structure 12α qu'avec la structure 12β .

Pour localiser la double liaison et prouver la structure du composé B_3 nous avons effectué la série de réactions suivantes:

Nous avons oxydé le composé B_3 par le complexe anhydrire chromique-pyridine et nous avons obtenu une cétone conjuguée cisoïde (IR : 1675, 1645 cm^{-1}) 24α ou 24β . Cette cétone est réduite par le lithium dans l'ammoniac liquide et le produit brut est oxydé par le réactif de Jones pour donner une cyclohexanone 25α ou 25β.



12 α 24 α 25 α

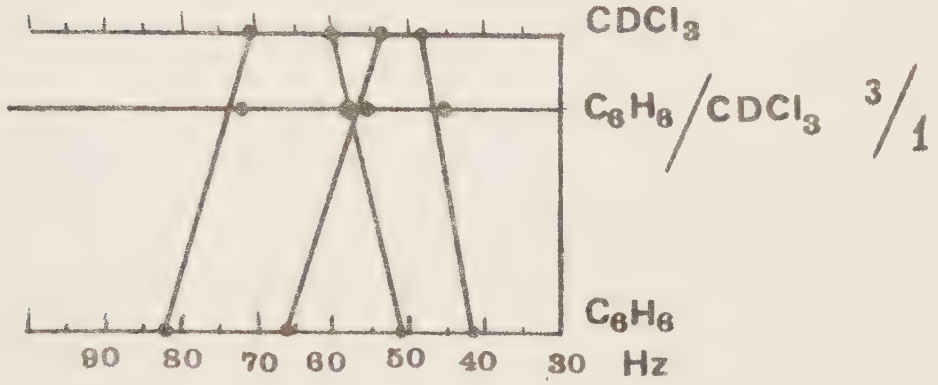


12 b 24 b 25 b

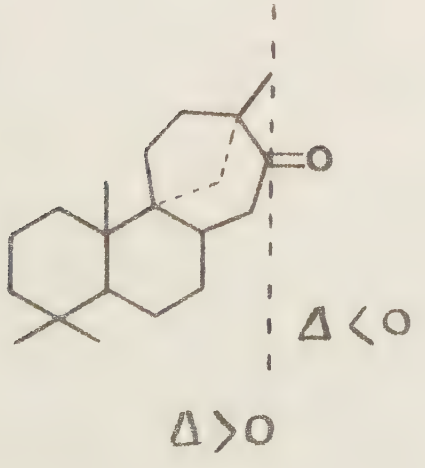
Localisation du groupe carbonyle par RMN.

Nous avons étudié en RMN l'effet de solvant dû au groupe carbonyle sur les méthyles tertiaires de la cétone obtenue (25α ou 25β) à partir du déplacement chimique de ces méthyles en fonction du mélange de solvants $CDCl_3$ et C_6H_6 en proportions variables.

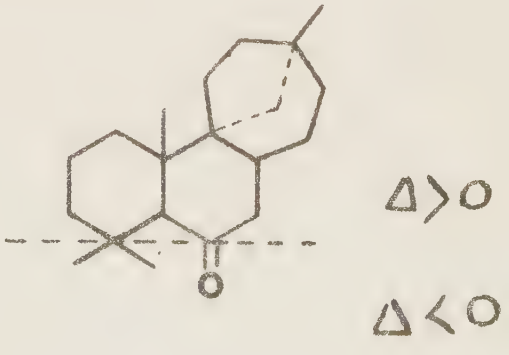
Nous avons alors observé qu'en passant de $CDCl_3$ au C_6H_6, deux des quatre méthyles tertiaires sont déplacés vers les champs faibles et les deux autres vers les champs forts.



Selon la règle du plan du carbonyle (27) les deux méthyles qui sont déplacés vers les champs faibles se trouvent devant le plan perpendiculaire à la liaison >C=O et les deux autres derrière . Ceci est en accord avec la structure diméthyl-4,4, céto-6 25b et exclut la structure 25a, qui devrait avoir trois méthyles au moins, déplacés vers les champs forts.



25a

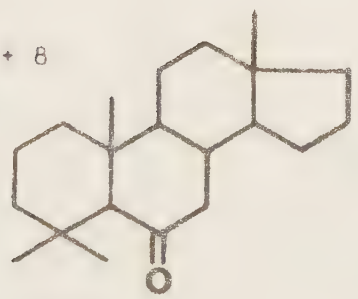


25b

On obtient confirmation de cette structure 25b en observant sur les méthyles en 4 et sur le méthyle 20 un $\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$ du même ordre de grandeur que celui trouvé sur les méthyles en 4 et le méthyle 19 du diméthyl-4,4 céto-6,5α androstane (28)

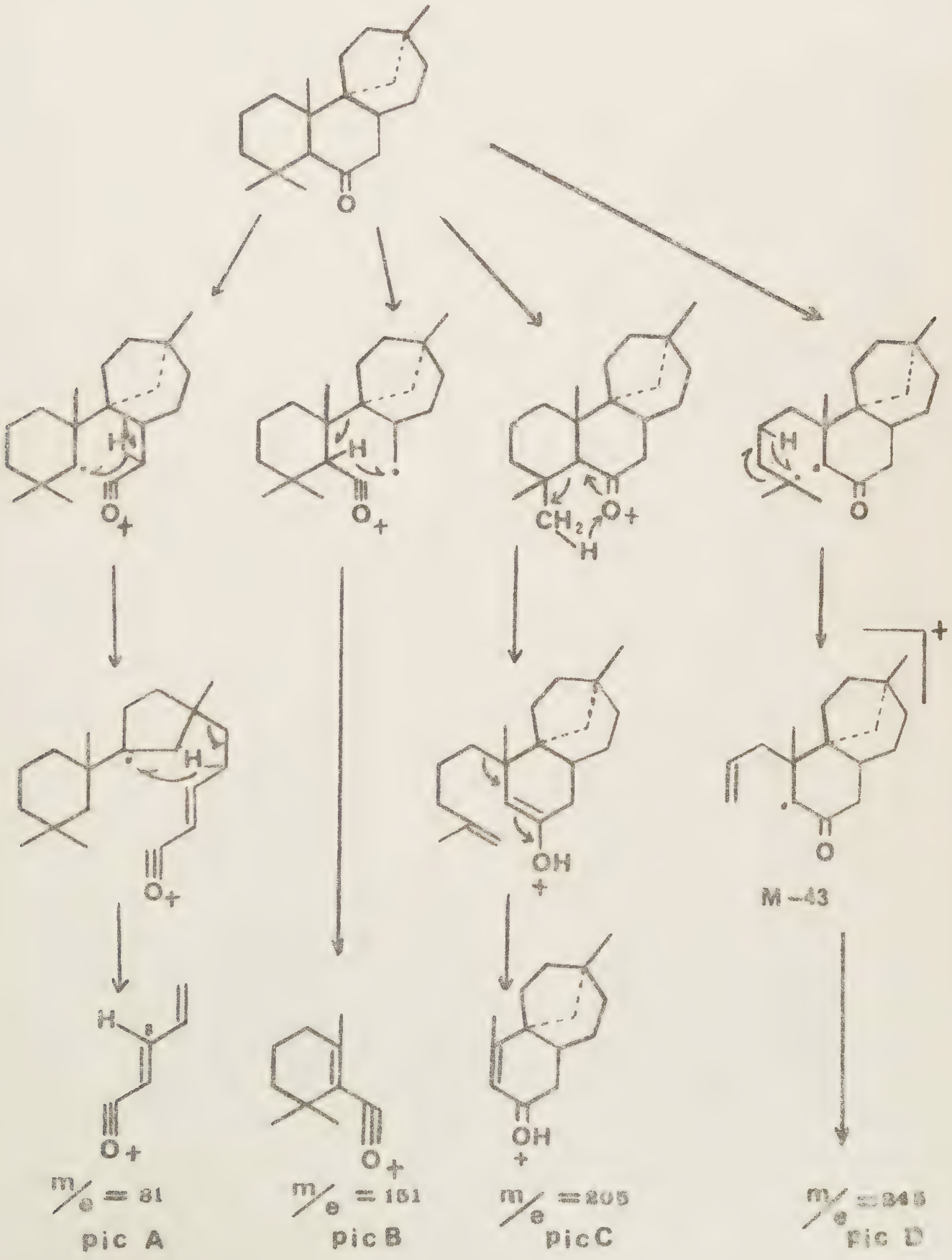
	Me4α ou Me4β		Me20 ou Me 13	
$CDCl_3$	70,8	54	60	49,2
$C_6H_6/CDCl_3$ 3/1	73	57	56	45
C_6H_6	82,2	66	51	42
$\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$	-11,4	-12	+9	+7,2

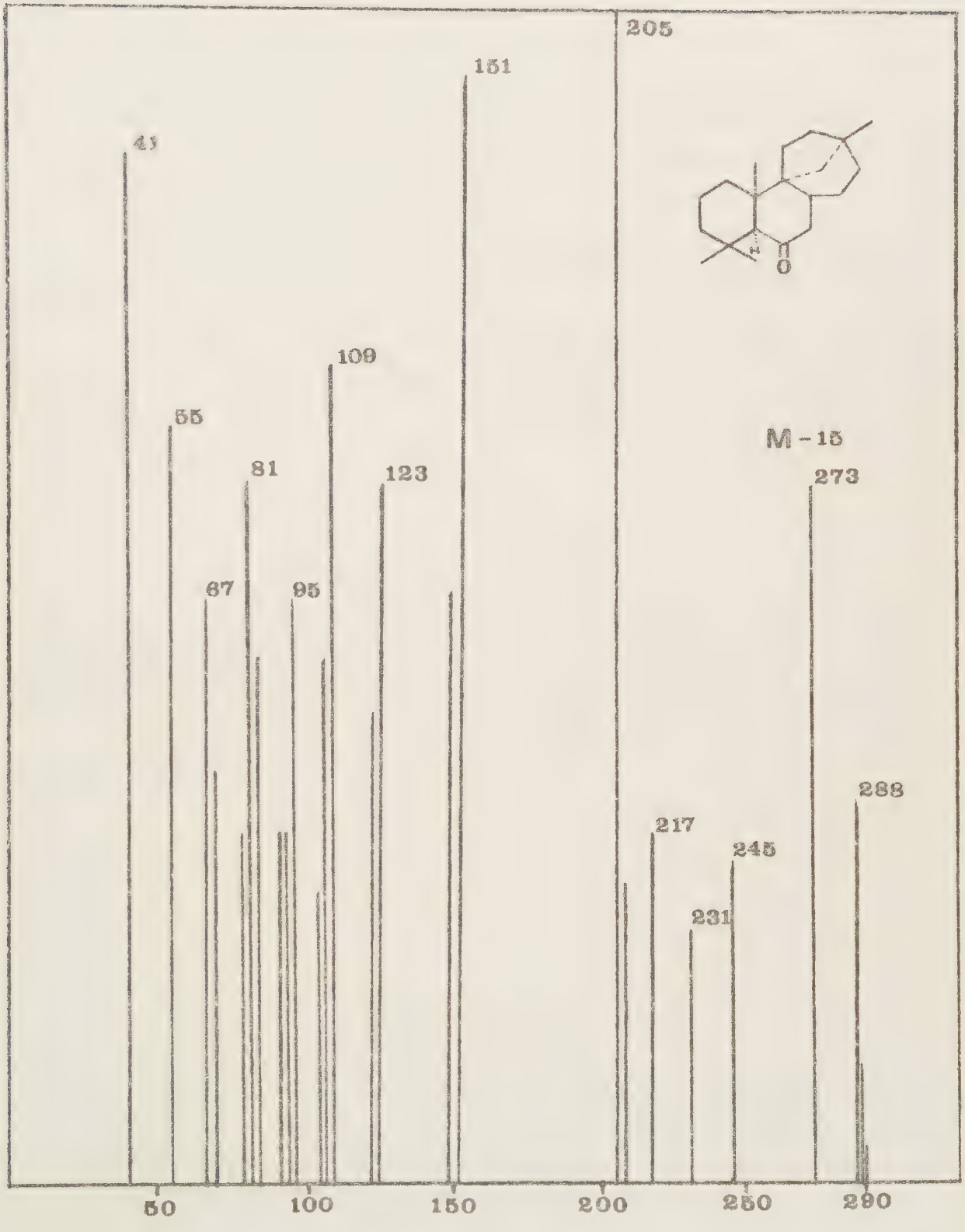
Me 19 $\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$ + 8



Me 4α Me 4β $\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$ - 11,7 - 13,7

La fragmentation de la cétone 26 en spectrométrie de masse est en accord avec la structure indiquée.




205
151
41
109
55
M-15
81
123
273
67
95
288
217
245
231
50
100
150
200
250
290
O

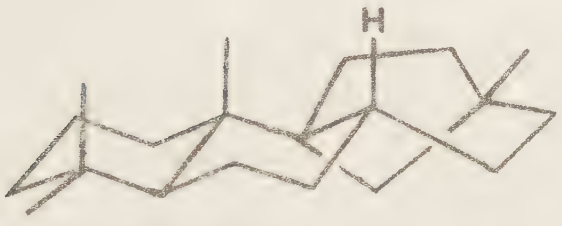
Les pics B (m/e 151), C (m/e 205) et D (M-43) sont des pics caractéristiques de la fragmentation des diméthyl-4,4 céto-6 stéroïdes (29). Ces pics (surtout B et C) montrent que le méthyle en 10 n'est pas réarrangé au cours de la solvolyse.

D'autre part, le pic A (m/e 81) montre que sur le carbone 8 il y a un proton. Dans le cas contraire une telle fragmentation ne serait pas possible.

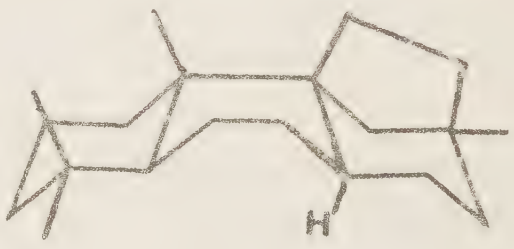
Donc si le carbone en 8 est trisubstitué, le quatrième cycle ne peut être formé qu'entre les carbones 9 et 13 ; il est peu probable en effet que le groupe éthyle ait migré du carbone 13 au cours de la solvolyse.

Si effectivement le pont est formé entre les carbones 9 et 13, sa stéréochimie doit être celle prévue par le mécanisme de sa formation (page); c'est-à-dire 9β- 13 β.

D'autre part, la réduction de la cétone conjuguée $\underline{\underline{25}}$ par le lithium dans l'ammoniac doit conduire à un perhydrophenanthrène ayant une jonction de cycles trans-syn-cis (3,2 Kcal/mole) plutôt qu'à une jonction trans-syn-trans (> 6Kcal) qui a le cycle B sous forme bâteau (30).



trans - syn - cis



trans - syn - trans

Une confirmation de cette structure est apportée par le spectre de dichroïsme circulaire de la cétone $\underline{\underline{26}}$. L'application de la règle des octants sur la structure $\underline{\underline{26}}$ avec la jonction des cycles trans-syn-cis et le pont 9β-13β , prévoit un signe de l'effet Cotton positif. Nous avons trouvé :

$\Delta\varepsilon_{292} = +0,559$; $\Delta\varepsilon_{298} = +0,600$; $\Delta\varepsilon_{306} = +0,468$

CONCLUSION GENERALE

Lorsque nous avons entrepris ce travail, nous nous étions proposés de synthétiser des triterpènes pentacycliques possédant la structure de β-amyrine.

L'élaboration de squelettes de ce type pouvait passer pour un intermédiaire pentacyclique de type XXVI (page 11) lui même obtenu par cyclisation acidocatalysée d'un substrat convenable que nous avons préparé.

Contrairement à nos prévisions si cette réaction a bien eu lieu, elle a conduit à un mélange de produits dont aucun constituant pur n'a pu être isolé.

Pour orienter cette réaction, nous avons introduit une fonction carbonyle en C_{15}. La cyclisation a effectivement été orientée mais dans un sens inattendu.

Nous avons alors entrepris une étude systématique de cette réaction sur des substrats plus simples; le labdadien-15-al et la méthyl,labdadiène 15 one (page 62).

Nous avons montré que ces composés conduisent uniquement au squelette pimarène-8(9) fonctionalisé en C_{16}. Pour avoir obtenu, d'autre part ce dernier par synthèse totale, nous pensons avoir levé toute ambiguïté quant à sa structure.

Enfin, dans la troisième partie de ce travail, nous avons transformé les pimarènes-8(9) fonctionalisés en C_{16} en diterpènes tétracycliques. Ainsi les tosylates de l'hydroxy-16, pimarène-8(9) et de l'hydrosy-16, isopimarène-8(9) conduisent respectivement à l'hibaène-9(11) et l'isohibaène-9(11) et à deux nouveaux squelettes tetracycliques non isolés dans la nature.

L'ensemble constitue alors une nouvelle voie d'accès aux diterpènes tetracycliques à partir de labdadiènes naturels facilement accessibles en quantité importante.

PARTIE EXPERIMENTALE III

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Varian CH 5.

Les courbes de Dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un dichrographe Roussel-Jouan dans les laboratoires du Professeur A. HOREAU que nous remercions vivement.

Pour les autres techniques expérimentales, voir page 34.

Nous tenons à remercier aussi le Professeur A.YOSHIKOSHI qui nous a fourni un échantillon de l'isohibane $\underline{\underline{20}}$ ainsi que le Professeur G. OURISSON qui nous a fourni un échantillon de l'énantio-Hibaone $\underline{\underline{22}}$.

Cyclisation du manool 1

A une solution de 166 ml d'acide acétique, 20 ml d'eau et 14 ml d'acide sulfurique concentré on ajoute 10 g de manool 1. Le tout est agité pendant 3 heures à 50°C et ensuite versé dans l'eau glacée. On neutralise avec une solution de soude à 20 % et extrait à l'éther de pétrole. On récupère 10 g de produit brut qui est filtré rapidement sur une colonne de silice (70 g) en éluant à l'éther de pétrole. On obtient ainsi 7,5 g d'un mélange des carbures qui contient principalement les pimaradiènes 2 et 3.

I.R. du mélange : pas d'adsorption - OH ou carbonyle.

La séparation des composés 2 et 3 est effectuée par chromatographie sur colonne de silice imprégnée au $AgNO_3$ à 20 %, en éluant avec un mélange EP/Ether 50/1.

On obtient ainsi 3,2 g d'un mélange des produits 2 et 3 uniquement et 1 g d'isopimaradiène-8(9), 15 3 qui cristallise.

Recristallisation dans le méthanol.

F = 49-50°C.

$(\alpha)_D$ = +110,5 (1,05 $CHCl_3$)

Spectre IR : 3090 cm^{-1} $\quad -CH=CH_2$

908 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,85 ppm, singulet, 3 H
0,89 ppm, singulet, 3 H } quatre méthyles tertiaires
0,99 ppm, singulet, 6 H

4,6-6,0 ppm, multiplet, 3 H, protons vinyliques

Hydroboration de l'isopimaradiène-8(9),15 2

A une solution de 0,300 g de composé 3, 0,700 g de $NaBH_4$ et 25 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte et sous azote et en agitant, une solution de 5 ml de BF_3 étherate dans 5 ml de THF. Après, l'agitation est maintenue une heure encore. Le mélange est alors refroidi à 0-5°C et l'excès du diborane est détruit en ajoutant 3 ml d'eau goutte à goutte. On ajoute ensuite 6 ml d'une solution de soude à 20 % et 5 ml d'eau oxygénée à 110 volumes et on agite pendant une heure. Au bout de ce temps on verse dans 50 ml d'eau et extrait à l'éther.

On récupère 0,310 g de produit brut que l'on chromatographie sur colonne de silice (Elution E.P./Ether 1:1). On obtient ainsi 0,290 g d'alcool 4 pur, sous forme d'huile incolore (Rdt = 90 %).

$(\alpha)_D$ = + 50,2 (0,34 $CHCl_3$)

Spectre IR : 3610 cm^{-1} -OH

Spectre RMN : 0,86 ppm, singulet, 3 H
0,90 ppm, singulet, 6 H
0,98 ppm, singulet, 3 H
3,70 ppm, triplet, J = 7 Hz 2 H - $-CH_2OH$

Hydroboration du mélange de pimaradiènes 2 et 3

3 g du mélange des pimaradiènes 2 et 3 sont hydroborés dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient ainsi 3,5 g de produit brut qui présente en CCM deux taches accolées ; les alcools 4 et 5.

Par chromatographie sur colonne de silice (150 g) en éluant avec un mélange éther de pétrole/éther 5:1, on obtient :

a) 0,500 g d'hydroxy-16, isopimarène-8(9), 4 pur, identifié par comparaison avec un échantillon obtenu par hydroboration de l'isopimaradiène-8 (9) 15, 2.

b) 0,500 g d'hydroxy-16, pimarène-8 (9) 5 pur (huile incolore).

$(\alpha)_D$ = +52,5 (0,98 $CHCl_3$)

Spectre IR : 3610 cm^{-1} -OH

Spectre RMN : 0,86 ppm, singulet, 6 H
0,89 ppm, singulet, 3 H
0,98 ppm, singulet, 3 H
3,74 ppm, triplet, J = 7 Hz, 2 H , $-CH_2-OH$

On obtient aussi entre les deux fractions 1,1 g du mélange de deux alcools 4 et 5.

Préparation du tosylate 6

A une solution de 1,8 g d'hydroxy-16, isopimarène-8,9 4 dans 60 ml de pyridine sèche refroidie à 0°C, on ajoute 3,4 g de chlorure de tosyle en petites portions en agitant. Le tout est abandonné une nuit à 4°C puis est versé dans l'eau glacée et extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée deux fois avec une solution glacée d'acide sulfurique à 5 %, à l'eau, séchée, etc...

On récupère 2,65 g de tosylate 6 (huile) homogène en CCM, utilisé tout de suite pour la suite des réactions.

Spectre IR : 1370, 1180 et 11 55 cm^{-1}

Préparation du tosylate 7

0,8 g d'hydroxy-16, pimarène-8 (9) traités dans les mêmes conditions que précédemment donnent 1,2 g de tosylate 7 pur (huile).

Spectre IR : 1370, 1180 et 1150 cm^{-1}

Préparation de l'acétate 6'

A une solution de 0,150 g d'alcool 4 dissous dans 4 ml de pyridine sèche, on ajoute 0,5 ml d'anhydride acétique. Après une nuit à température ambiante, on verse dans l'eau et extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée avec une solution froide d'acide sulfurique à 5 %, à l'eau, séchée, etc...

On obtient 0,155 g de produit brut que l'on purifie par CCM préparative sur plaques de silice. Elution EP/Ether 5:1.

On récupère 0,130 g d'acétate 6' pur (huile incolore)

$(\alpha)_D$ = +29,4 (0,75 $CHCl_3$)

Spectre IR : 1735 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,79 ppm, singulet, 3 H
0,81 ppm, singulet, 3 H
0,84 ppm, singulet, 3 H
0,91 ppm, singulet, 3 H
2,00 ppm, singulet, 3 H $\underline{CH_3}C(=O)-O-$
4,09 ppm, triplet, J = 8 Hz, 2H, $-\underline{CH_2}OAC$

Préparation de l'acétate 7'

0,150 g de l'alcool 5 traités dans les mêmes conditions que précédemment donnent 0,140 g d'acétate 7' pur (huile).

$(\alpha)_D$ = +49,1 (0,765 $CHCl_3$)

Spectre IR : 1735 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,81 ppm, singulet, 6 H
0,84 ppm, singulet, 3 H
0,93 ppm, singulet, 3 H
2,00 ppm, singulet, 3 H $CH_3C(=O)-O-$
4,13 ppm, triplet, J = 8 Hz, $\underline{CH_2}$-OAc ; 2 H

Solvolyse du tosylate de l'hydroxy-16, isopimarène-8 (9) 6

4,5 g d'acétate de sodium en poudre préalablement fondu, sont dissous dans 120 ml d'acide acétique glacial. A cette solution on ajoute 2,65 g de tosylate 6 et chauffe à 100°C sous agitation. Au bout d'une heure et demie le produit du départ disparait en CCM. On laisse refroidir à la température ambiante et le tout est versé lentement dans une solution glacée de 100 g de soude dans 400 ml d'eau, et extrait à l'éther. On obtient 1,7 g de produit brut qui est chromatographié sur colonne de silice en éluant à l'éther de pétrole.

On obtient ainsi :

a) une fraction des carbures éthylèniques qui cristallise : 0,930 g (58 %).

b) 0,060 g d'un mélange de quatre produits au moins, non identifiés.
Spectre IR : pas d'absorption OH ni carbonyle.

c) 0,120 g d'acétate 6'(6 %) identifié par comparaison à l'échantillon préparé à partir de l'alcool 4 pur.

d) Finalement 0,450 g d'un mélange des produits résineux non identifiés.

La recristallisation de la fraction des carbures éthylèniques dans l'acétone donne le produit A_1 (0,650 g) cristallisé sous forme d'aiguilles fines. Après deux cristallisations dans l'acétone :

F = 71-72°C

$(\alpha)_D$ = -179,0 (0,65 $CHCl_3$)

Spectre IR : 1455, 1390, 1380 et 1355 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,76 ppm, singulet, 3 H
0,78 ppm, singulet, 3 H
0,84 ppm, singulet, 3 H
0,88 ppm, singulet, 3 H
5,30 ppm, 1 H, triplet mal résolu, largeur à mi-hauteur 8 Hz.

Dans les eaux mères de la première cristallisation on trouve le composé A_2 presque pur sous forme d'huile visqueuse. Comme les deux produits A_1 et A_2 ont le même Rf en CCM, il n'a pas été possible de les purifier davantage.

Spectre RMN : (à part les pics du composé A_1)

0,80 ppm, singulet, 3 H
0,86 ppm, singulet, 3 H
1,02 ppm, singulet, 6 H
5,16 ppm, triplet, J = 3,8 Hz, 1 H

Solvolyse du tosylate de l'hydroxy-16 pimarène-8 (9) 7

1,2 g de tosylate 7 sont dissous dans 40 ml d'une solution d'acétate de sodium dans l'acide acétique à 0,5 M. On chauffe à 100°C sous agitation. Le produit de départ disparait en CCM après cinq heures et demi. On opère comme précédemment et on obtient 0,750 g de produit brut. Par chromatographie sur plaques de silice imprégnée à 10 % de $AgNO_3$ en éluant à l'éther de pétrole on obtient 4 fractions :

1ère fraction - Rf = 0,7

0,220 g de l'oléfine B_1 (30 %) qui cristallise.
Recristallisation dans l'acétone.
F = 70-71°C.
$(\alpha)_D$ = -163,0 (0,70 $CHCl_3$)

Spectres IR et RMN : superposables aux spectres du composé A_1
Point de fusion du mélange A_1 et B_1 : 70-72°C.

2e fraction - Rf = 0,5

0,170 g de l'oléfine B_3 (23 %) qui cristallise.
Recristallisation dans MeOH/Ether
F = 35-6°C
$(\alpha)_D$ = -65,0 (0,3 $CHCl_3$)

Spectre IR : 1450, 1390, 1380 et 1355 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,88 ppm, singulet, 6 H
0,92 Ppm, singulet, 3 H
0,99 ppm, singulet, 3 H
5,25 ppm, triplet mal résolu, 1 H, largeur mi-hauteur 9 Hz

3e fraction - Rf = 0,3

0,125 g de l'oléfine B_2 (17 %) qui cristallise.
Deux cristallisations dans l'acétone.
F = 42-43°C
$(\alpha)_D$ = +86,1° (0,73 $CHCl_3$)

Spectre IR : 3030, 1450-1470, 1390 et 1372 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,85 ppm, singulet, 3 H
0,89 ppm, singulet, 3 H
1,05 ppm, singulet, 3 H
1,15 ppm, singulet, 3 H
5,25 ppm, quadruplet, 1 H - J_1 = 3 Hz ; J_2 = 4,5 Hz

Les quatre carbures A_2, B_1, B_2 et B_3 ont un pic moléculaire en spectrométrie de masse à m/e = 272 ($C_{20}H_{32}$ = 272).

4e fraction - Rf = 0-0,1

0,180g d'un mélange de plusieurs produits. Par CCM préparative sur silice en éluant avec un mélange EP/Ether 5:1, on obtient 0,070 g d'acétate 7' (Rdt = 8 %) identifié par comparaison avec un échantillon préparé à partir de l'alcool 5 pur.

Préparation du diol 15

A une solution de 0,200 g d'oléfine 8 dissoute dans 5 ml de pyridine sèche, on ajoute 0,5 g de tétroxyde d'osmium et on agite à l'obscurité pendant 24 H. La solution devient noire. On ajoute 4 ml d'eau, 4ml de pyridine et 4 ml de bisulfite de sodium. L'agitation est maintenue une heure encore. Le tout est ensuite versé dans l'eau et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée trois fois avec une solution d'acide sulfurique à 10 %, ensuite à l'eau, séchée, etc... On obtient une huile visqueuse incolore (0,210 g) qui donne une tache allongée en CCM.

Spectre IR : 3610, 3570 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,75 ppm, singulet, 3 H
0,83 ppm, singulet, 6 H
1,12 ppm, singulet, 3 H
3,60 ppm, multiplet, 1 H, protons en 7.

Préparation du céto-aldéhyde 16

A une solution de 0,090 g de diol 15 dissous dans 5 ml de THF anhydre, on ajoute sous agitation une solution limpide de 0,090 g d'acide périodique dans 3 ml de THF. Immédiatement un précipité blanc se forme (acide iodique). L'agitation est maintenue encore 30 minutes et le précipité est filtré, et lavé trois fois avec 10 ml d'éther. Le filtrat et l'éther de lavage réunis, sont lavés trois fois avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, et séchés sur Na_2SO_4. On évapore le solvant et on obtient 0,080 g de céto-aldéhyde 16 cristallisé qui est purifié par CCM.
Recristallisation dans l'éthanol.
F = 77,5-79°C
$[\alpha]_D$ = +19,3 (0,44 $CHCL_3$)
Spectre IR : 2820, 2720, 1730 et 1710 cm^{-1}

Spectre RMN : 0,68 ppm, singulet, 3 H
0,82 ppm, singulet, 6 H
1,12 ppm, singulet, 3 H
9,62 ppm, triplet, mal résolu, 1 H largeur mi-hauteur 3 Hz.

Decarbonylation du cetoaldehyde 16

Une solution de 0,100 g de cétoaldehyde 16 et 0,300 g de complexe $Rh(P\phi_3)Cl$ dans 20ml de benzonitrile est chauffée à 150°C pendant une nuit. Le lendemain, on distille le benzonitrile sous pression réduite (10 mm Hg) et on ajoute au résidu de la distillation 20 ml d'éther anydre. Les différents complexes de Rhodium précipitent et on les élimine par filtration. On évapore le filtrat et on obtient une huile noire qui est purifiée par C.C.M. sur plaques de silice (élution E.P./éther 5:1). On obtient ainsi 0,060 g de la cétone 17 cristallisée.

Recristallisation dans l'éthanol

F = 98 - 99°C
I.R. = 1710 cm^{-1}
RMN = 0,80 ppm 3H doublet J = 6 Hz
0,92 ppm singulet 6H
1,00 ppm singulet 3H
1,05 ppm singulet 3H

spectre de masse pic moléculaire m/e 276 ($C_{19}H_{32}O$ 276,45)

Préparation de la cétone 13 par hydroboration de l'oléfine 8

A une solution de 0,200 g d'oléfine 8 et 0,4 g de $NaBH_4$ dissous dans 30 ml de THF anydre, on ajoute goutte à goutte, sous azote et sous agitation 2 ml de BF_3 éthérate dissous dans 2 ml de THF. Après le traitement habituel, on obtient 0,200 g d'un produit huileux homogène en C.C.M. (élution EP/éther 2:1 Rf 0,6)

I.R. 3615 cm^{-1}

L'alcool ainsi obtenu est dissous dans 5 ml d'acétone purifiée et est oxydé en ajoutant goutte à goutte le réactif de Jones jusqu'à ce que la coloration orange persiste. On ajoute alors 1 ml de méthonol, on verse dans l'eau et on extrait à l'éther. On obtient ainsi 0,200 g de la cétone 13 cristallisée.

Recristallisation dans l'éthanol

F = 161 - 162°C
$[a]_D$ = - 19,7 (0,5 $CHCl_3$)
I.R. = 1710 cm^{-1}
RMN = 0,71 ppm singulet 3H
0,76 ppm singulet 3H
0,82 ppm singulet 3H
1,07 ppm singulet 3H
2,2 triplet asymétrique 2H
2,5 multiplet 1H
} protons en α du carbonyle en 7

D.C. $\Delta\varepsilon_{290}$ = - 0,54
$\Delta\varepsilon_{297}$ = - 0,51
$\Delta\varepsilon_{305}$ = - 0,335

Préparation de la cétone 13 par époxydation de l'oléfine 8

A une solution de 0,082 g d'oléfine 8 (0,3 m mole) dissoute dans 5 ml de $CHCl_3$ et refroidie à 0-5°C, on ajoute 0,068 g d'acide m-chloro, perbenzoïque à 80 % (0,3 m mole) et on agite une nuit à 4°C. On dilue en ajoutant 20 ml de $CHCl_3$ et le tout est lavé deux fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, séché etc. On obtient ainsi 0,078 g de cristaux blancs de la cétone 13.

Recristallisation dans l'éthanol.

F = 160 - 161°C

F du mélange = 159 - 161°C

$(a)_D$ = - 19,5 ($CHCl_3$)

spectres I.R. et RMN superposables aux précédents.

Préparation de la lactone 14

A une solution de 0,100 g de cétone 13 ($0,33\ 10^{-3}$ mole) dissoute dans 5 ml de $CHCl_3$, on ajoute 0,114 g d'acide m-chloro, perbenzoïque à 80 %(0,65 m mole) à température ambiante sous agitation. On laisse le mélange réagir 24 heures et on dilue en ajoutant 20 ml de $CHCl_3$. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, séchée et évaporée. On obtient ainsi 0,085 g de cristaux blancs de lactone 14.

Recristallisation dans l'éthanol.

F = 128 - 132°C

I.R. = 1740 cm^{-1}

RMN = 0,84 ppm singulet 3H

0,87 ppm singulet 3H

1,02 ppm singulet 6H

2,35 ppm multiplet 2H $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-$

4,65 ppm multiplet 2H $-\underset{\underset{O}{\parallel}}{C}-O-CH-$

Préparation de l'isohibaène-9, one 12 $\underline{\underline{18}}$

5 g de complexe $CrO_3(Pyr)_2$ récemment préparés sont dissous dans 20 ml de CH_2Cl_2 purifié. La solution rouge obtenue est rapidement filtrée dans une solution de 0,350 g de composé $\underline{\underline{9}}$ dissous dans 30 ml de CH_2Cl_2. La coloration rouge devient rapidement brune et un dépôt noir et goudronneux commence à se former. L'agitation est maintenue 12 heures à température ambiante. On décante alors la solution de chlorure de méthylène surnageante et on rince le dépôt noir trois fois avec 50 ml d'éther. Toutes les phases organiques réunies sont lavées trois fois avec une solution de bicarbonate de sodium, ensuite à l'eau et séchées sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient 0,310 g d'un mélange des cétones conjuguées dans lequel le composé $\underline{\underline{18}}$ est en majorité. Ce composé est séparé par C.C.M. préparative sur plaques de silice.
Elution E.P./ether 5:1 Rf : 0,3.

On obtient 0,190 g de la cétone conjuguée $\underline{\underline{18}}$ (huile, homogène en C.C.M.)

I.R. = 1675 cm^{-1}

RMN = 0,80 ppm singulet 3H
0,90 ppm singulet 3H
1,09 ppm singulet 3H
1,17 ppm singulet 3H
5,75 ppm singulet très fin 1H

Préparation de l'isohibaone-12 $\underline{\underline{19}}$

A une solution de 0,200g de lithium dans 40 ml d'ammoniac liquide, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,120 g de la cétone conjuguée $\underline{\underline{18}}$ dissoute dans 5 ml d'éther sec. Après la fin de l'addition, on continue à agiter 10 min. et 3 g de NH_4Cl en poudre sont ajoutés par petites portions. On laisse évaporer l'ammonic , on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on extrait à l'éther. On obtient ainsi 0,300 g d'une huile jaune.

Ce produit est dissous dans 10 ml d'acétone purifiée et une solution de réactif de Jones est ajoutée jusqu'à ce que la coloration orange persiste. On ajoute ensuite 0,5 ml de méthanol, on verse dans l'eau et extrait à l'éther. On obtient ainsi 0,150 g de produit brut qui est purifié en C.C.M.. On récupère 0,090 g de la cétone $\underline{\underline{19}}$ (Rdt 75 %) cristallisée.

Recristallisation dans l'éthanol

F = 117 - 118°C

$(a)_D$ = - 12,11 (0,5 $CHCl_3$)

I.R. = 1710 cm^{-1}

D.C. $\Delta\varepsilon_{292}$ = - 1,72 $\Delta\varepsilon_{301}$ = - 1,75

RMN 0,65 ppm singulet 3H méthyle 20
0,86 ppm singulet 3H
0,90 ppm singulet 3H
0,99 ppm singulet 3H

Isohibane 20

On dissout 0,080 g de cétone 19 dans 2 ml de méthanol et on ajoute 5 ml de diéthylèneglycol; 0,500 g de soude et 1 ml d'hydrarine hydratée à 98 %. On chauffe à reflux pendant une heure, on enlève le réfrigérant et on laisse évaporer les solvants jusqu'à ce que le mélange ait atteint la température de 200°-220°C pendant 30 minutes. On laisse refroidir, on ajoute 20 ml d'eau et on extrait à l'éther. On obtient 0,070 g de isohibane 20 cristallisé.

Recristallisation dans le MeOH

F = 73 - 75°C (lit. 14 76-77,5°C)

Point de fusion du mélange avec un échantillon envoyé par le Professeur Voshicoshi (14)

Fmélange = 73 - 75°C

$(a)_D$ = + 58,2° (0,73 $CHCl_3$) (lit. 14 + 63,4°)

Préparation de l'hibaène-9, one 12 21

0,400 g de l'oléfine 11 sont oxydés par 5 g de complexe $CrO_3(Pyr)_2$ dans 50 ml de CH_2Cl_2 comme précédemment. On obtient ainsi 0, 390 g de cétone conjuguée 21 sous forme de cristaux légèrement jaunes homogène en C.C.M.

Recristallisation dans l'éthanol (cristaux blancs)

F = 98,5 - 99,5°C

$(a)_D$ = + 167,5 (0,7 $CHCl_3$)

I.R.= 1675 cm^{-1}

RMN = 0,89 ppm singulet 3H
0,94 ppm singulet 3H
1,23 ppm singulet 6H
5,85 ppm singulet très fin 1H

Préparation de l'hibaone-12 22

A une solution de 0,400 g de lithium dans 70 ml d'ammoniac liquide, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,260 g de cétone conjuguée 21 dissoute dans 5 ml d'éther. On traite comme précédemment et, après oxydation du produit brut au réactif de Jones, on obtient 0,185 g d'hibaone-12 22 pure cristallisée. Ce composé est comparé avec un échantillon de son énantiomère (stachénone-12) fourni par le Professeur G. Ourisson)

F = 88°C (Lit.2 88°C)
$(a)_D$ = + 74,5 (0,6 $CHCl_3$) (lit. 2 - 85°)
I.R. = 1710 cm^{-1}
RMN = 0,80 ppm singulet 3H superposable avec le
0,85 ppm singulet 3H spectre RMN de son
0,95 ppm singulet 3H enantiomère
1,05 ppm singulet 3H

D.C.	D.C. de son enantiomère
$\Delta\varepsilon_{298}$ = + 2,78	$\Delta\varepsilon_{298}$ = - 2,64
$\Delta\varepsilon_{291}$ = + 2,74	$\Delta\varepsilon_{291}$ = - 2,60

Hibane 23

0,080 g de cétone 22 sont traités dans les mêmes conditions que la cétone 19. On obtient ainsi 0,070 g de produit blanc cristallisé.

Recristallisation dans le méthanol

F = 39 - 41°C
$(a)_D$ = 0° (0,7 $CHCl_3$)
RMN = 0,80 ppm singulet 3H
0,85 ppm singulet 3H
0,94 ppm singulet 6H

Spectres I.R. et RMN superposables avec les spectres d'un échantillon de hibane préparé dans notre laboratoire d'une autre façon (11). Point de fusion du mélange 38-40°C.

Oxydation de l'oléfine 12

0,500 g d'oléfine 12 sont oxydés par 10 g de complexe $CrO_3(Pyr)_2$ dans 50 ml de CH_2Cl_2 comme précédemment. On obtient 0,450 g d'une huile noire qui est purifiée en C.C.M. préparative. On obtient 0,250 g de cristaux blancs de cétone conjuguée 24.

Recristallisation dans l'éthanol

F = 110 - 111°C

$(a)_D$ = - 72,3 (0,65 $CHCl_3$)

I.R. = 1675 cm^{-1} intense 1645 cm^{-1} faible

RMN = 0,94 ppm singulet 3H
1,05 ppm singulet 3H
1,13 ppm singulet 3H
1,20 ppm singulet 3H
5,65 ppm singulet élargi, largeur mi-hauteur 6 Hz

Préparation de la cétone 25

A une solution de 0,400 g de lithium dans 70 ml d'ammoniac liquide, on ajoute une solution de 0,180 g de cétone conjuguée dissoute dans 5 ml d'éther anydre. Après traitement habituel et oxydation du produit brut par le réactif de Jones, on obtient 0,170 g de cétone 25 cristallisée mais légèrement jaune. Après purification en C.C.M. et recristallisation dans l'éthanol :

F = 99 - 101°C

$(a)_D$ = + 58,2°

I.R. = 1710 cm^{-1}

RMN = 0,82 ppm singulet 3H
0,90 ppm singulet 3H
1,00 ppm singulet 3H
1,18 ppm singulet 3H

D.C. = $\Delta\varepsilon_{292}$ = + 0,559
$\Delta\varepsilon_{298}$ = + 0,601
$\Delta\varepsilon_{306}$ = + 0,468

spectre de masse = pic moléculaire m/e 288($C_{20}H_{32}O$ 288,46)

BIBLIOGRAPHIE

1. - E. WENKERT
Chem. and Industrie, 282 (1965)

2. - G. HUGEL, L. LODS, J.M. MELLOR et G. OURISSON
Bull. Soc. Chim. Fr., 2894 (1966)

3. - N.A.J. ROGERS, J.A. BARLTROP
Quart. Reviews, 16, 117 (1962)

4. - R.A. BELL, R.E. IRELAND, R.A. PARTYKA
J. Org. Chem., 31 , 2530 (1966)

5. - J.A. BARLTROP, A.C. DAY
J. Chem. Soc., 671 (1959)

6. - R.F. CHURCH, R.E. IRELAND et J.A. MARSHALL
J. Org. Chem.31,2526 (1966)

7. - R.A. BELL, R.E. IRELAND et L.N. MANDER
J. Org. Chem. 31, 2536 (1966)

8. - K. MORI, M. MATSUI
Tetrahedron, 24, 3095 (1968)

9. - I.F. COOK, J.R. KNOX
Tetr. Letters, 47, 4091 (1970)

10. - R.W. GUTHRIE, Z. VALENTA et K. WIESNER
Tet. Letters, 4645 (1966)

11. - DO KHAC MANH DUC, M. FETIZON et J.P. FLAMENT
Chem. Comm., 886 (1972)

12. - DO KHAC MANH DUC, M. FETIZON et J.P. FLAMENT
Tetrahedron (sous presse)

13. - E. WENKERT, P.W. JEFFS et J.R. MAHAJAN
J. Amer. Chem. Soc., 86, 2218 (1964)

14. - M. KISADANI, K. ITO et A. YOSHIKOSHI
Bull. Chem. Soc. Japan, 3431 (1971)

15. - A. TAHARA, M. SHIMAGAKI, S. OHARA, T. NAKATA
Tetr. Letters, 1701 (1973)

16. - a) Paul de MAYO
"Molecular Rearrangements", Vol. I, page 220. Interscience Publishers (1963)
b) C. CHUIT
Tetrahedron, 28, 4797 (1972)
c) W. HERZ, G. CAPLE
J. AMer. Chem. Soc., 84, 3517 (1962)

17. - Partie II de cette thèse.

18. - a) S. MASAMUNE
J. Amer. Chem. Soc., 86, 288, 290 (1964)
b) S.W. PELLETIER
Quart. Reviews, 21, 525 (1967)

19. - S.F. HALL, A.C. OEHLSCHLAGER
Tetrahedron, 28, 3155 (1972) et ref. citées

20. - TREMILLON
"La chimie dans les solvants non aqueux et les sels fondus" P.U.F.

21. - L.M. JACKMAN, S. STERNHELL
"Applications of NMR Spectroscopy in organic chemistry" Pergamon Press 1969 p.317

22. - a) K. OHNO et J. TSUJI
J. Amer. Chem. Soc., 90, 99 (1968)
b) K. OHNO et J. TSUJI
Synthesis, 157 (1969)

23. - a) C. DJERASSI, W. KLYNE
J. Chem. Soc., 4929 (1962)
b) C. DJERASSI, W. KLYNE
J. Chem. Soc., 2390 (1963)

24. - W.G. DAUBEN, M. LORBER et D.S. FULLERTON
J. Org. Chem., 34, 3587 (1969)

25. - J.W. APSIMON et Coll.
Tetrahedron, 26, 119 (1970)

26. - P. CRABBE
"Applications de la dispersion rotatoire et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique". Gauthier-Villars - Paris (1968) page 141).

27. - a) - J.D. CONNOLY et R. Mc CRINDLE
Chem. and Ind. 379, 1956
b) D.H. WILLIAMS, N.S. BHACCA
Tetrahedron, 21, 2021 (1965)

28. - M. FETIZON et P. FOY
Bull. Soc. Chim. Fr., 2653 (1967)

29. - H.E. AUDIER, M. FETIZON et P. FOY
Bull. Soc. Chim. Fr., 1271 (1967)

30. - a) M. HANACK
"Conformation theory" - Academic Press (1965) page 209
b) E.L. ELIEL
"Stereochemistry of carbon compounds" - Mc Graw Hill (1962) page 281

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

Pages

- *TENTATIVE DE SYNTHESE DE TRITERPENES PENTACYCLIQUES*

Introduction 1
Synthèses de triterpènes pentacycliques 4
But de notre travail 10
Cyclisations acidocatalysées 12
Résumé de nos travaux 19
Synthèse de labdadiènes 20
Cyclisation de labdadiènes 24
Synthèse de labdadiènes fonctionalisés en 15 27
Cyclisation de labdadiènes fonctionalisés en 15 30
Partie expérimentale I 33
Bibliographie 47

DEUXIEME PARTIE

- *CYCLISATIONS ACIDOCATALYSEES DE LABDADIENES*

Introduction 51
Formation et évolution de labdadiènes in vivo 53
Cyclisation de labdadiènes in vitro 58
Résumé de nos travaux 62
Synthèse du labdadiènal-15 et de la méthyl-labdadiénone-15 66
Cyclisation du labdadiénol-15 68
Synthèse totale du méthyl isopimaradiène-8(9),15,oate-19 et du méthyl-isopimarène-8(9), al-15,oate-19 71
Cyclisation de la méthyl-labdadiénone-15 75
Conformation du cycle C des pimarènes-8(9) 79
Partie expérimentale II 85

TROISIEME PARTIE

- *SYNTHESES DE DITERPENES TETRACYCLIQUES*

Introduction 105
Synthèses de diterpènes tetracycliques 106
But de notre travail 112
Résumé de nos travaux 114
Synthèse de l'hydroxy-16, isopimarène-8(9)et l'hydroxy-16, pimarène-8(9) 116
Solvolyse des tosylates 117
Mécanisme de la cyclisation solvolytique des tosylates 119
Structure du produit commun 121
Isohibaène-9(11) 124
Hibaène-9(11) 127
Dernière structure tétracyclique 128

CONCLUSION GENERALE

Partie expérimentale III 125
Bibliographie 149